

平成 28 年度 博士論文

新規水素結合供与型有機分子触媒の開発  
と不斉反応への適用に関する研究

中島 康介

## 目次

第一章	背景と研究目的	1
第二章	スルホンアミド型有機触媒を用いたビニルスルホンと $\alpha$ 位分岐アルデヒドの不斉共役付加反応	8
第一節	スルホンアミド型有機触媒の合成	10
第二節	反応条件の最適化および一般化の検討	10
第三節	フルオラススルホンアミド型有機触媒の回収再利用に関する検討	15
第四節	遷移状態についての考察	17
第三章	ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒を用いたニトロアルケンとカルボニル化合物の不斉共役付加反応	19
第一節	ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒の合成	24
第二節	反応条件の最適化および一般化	24
第三節	遷移状態についての考察	28
第四章	ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒を用いた芳香族アルデヒドとカルボニル化合物の直接的な不斉アルドール反応	29
第一節	反応条件の最適化および一般化	30
第二節	遷移状態についての考察	33
第五章	ジアミノメチレンインデンジオン有機触媒を用いたマレイミドへのカルボニル化合物の不斉共役付加反応	34
第一節	最適触媒の決定	36
第二節	ジアミノメチレンインデンジオン有機触媒の合成	38
第三節	反応条件の最適化および一般化	38
第四節	遷移状態についての考察	44
結語		46
謝辞		49
実験の部		50
引用文献		67

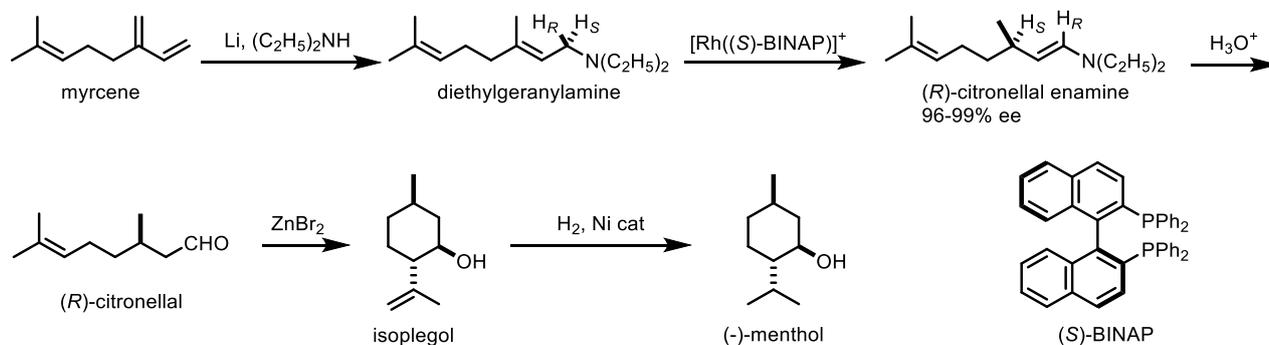
## 略語表

本論文中，以下の用語および試薬は，下記のように示した。

BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bn	benzyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
MS	molecular sieves
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl

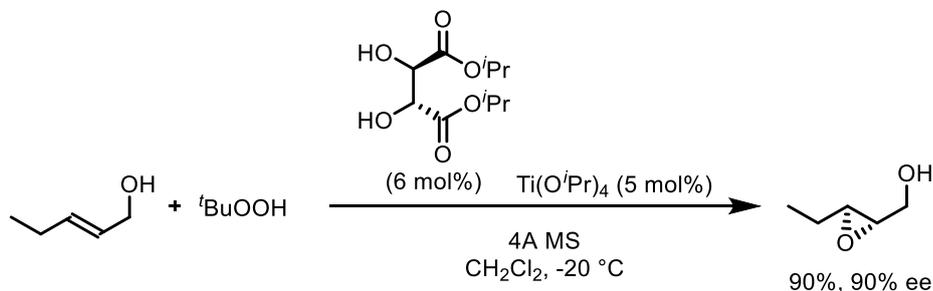
## 第一章 背景と研究目的

我々の生活を支える化学製品や、医薬品は、構造中に不斉中心を持つことが多い。特に、医薬品の場合には不斉中心の立体配置の違いにより異なる生理活性を示すことがあるため、これらを立体選択的に作り分けるために、より効率的な反応の開発が求められている。<sup>1)</sup> 2001年にノーベル化学賞を受賞した Knowles<sup>2)</sup>, Noyori<sup>3)</sup>, Sharpless<sup>4)</sup>らにより報告された金属試薬を用いた不斉反応は触媒量の金属試薬で立体選択的に反応が進行する高効率な反応の代表例である。例えば、Noyoriらは Ru や Rh の BINAP 錯体と水素を用いてケトンやオレフィンの不斉水素化反応を報告しており、さらにこの反応を用いて(-)-mentholの工業的な合成にも成功している (Scheme 1.1)。



Scheme 1.1

Sharpless 不斉エポキシ化反応では、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  と不斉配位子として酒石酸エステルを用いることで、過酸化物によるアリルアルコールの立体選択的なエポキシ化反応が達成されている (Scheme 1.2)。



Scheme 1.2

このように金属試薬を用いた不斉反応は、学術的にも工業的にも有用な反応で

ある。しかし、金属試薬は希少で高価なものが多く、その毒性面でも問題点を有している。近年、環境保護の重要性が地球規模で認識されつつあり、有機合成化学の分野でも環境に優しい化学、つまりグリーンケミストリーが重要視されている。グリーンケミストリーとは 1990 年代初頭に提唱され始めた概念であり、P. T. Anastas と J. C. Warner らはその概念を具体的にグリーンケミストリーの 12 ヶ条としてまとめている (Table 1.1)。<sup>5)</sup>

**Table 1.1**

グリーンケミストリーの 12 ヶ条

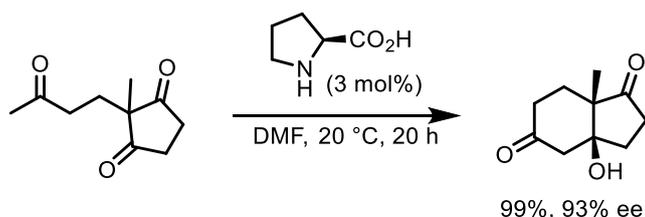
1. 廃棄物を出してから処理するのではなく、出さない(予防)。
2. 合成は、原料をなるべく製品中に取り込むように設計する(原子効率)。
3. 人体と環境に害の少ない反応物・生成物にする(低毒性)。
4. 機能が同じなら、毒性のなるべく小さい物質を作る(低毒性)。
5. 補助物質はなるべく減らし、使うにしても無害なものを使う(原子効率、低毒性)。
6. 環境と経費への負荷を考え、エネルギー消費は最小限にする(省エネルギー)。
7. 原料は枯渇性資源ではなく再生可能な資源を使う(再生可能資源)。
8. 保護基の着脱など、途中の修飾反応は可能な限り避ける(原子効率)。
9. できる限り触媒反応を目指す(触媒化)。
10. 使用後に環境中で残留せず、無害な物質に分解するような製品を設計する(生分解性)。
11. プロセス計測を導入し、有害物質の生成を抑制する(計測技術)。
12. 化学事故につながりにくい物質を使う(防災)。

このような背景において、水や空気に不安定で、比較的希少で高価、毒性があるといったような問題点を持つ金属試薬に代わり、有機分子触媒が近年注目を集めている。有機分子触媒 (organocatalyst) とは、2000 年に David MacMillan により提唱された言葉で、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄などの元素から構成され、触媒作用を持つ低分子有機化合物のことを指す。有機分子触媒は有機触媒とも呼ばれ、特にエナンチオ選択的な反応のように高度に反応を制御する不斉触媒を指すことが多い。有機分子触媒の一般的な特徴として次のようなことが挙げられる (Table 1.2)。<sup>6)</sup>

**Table 1.2**

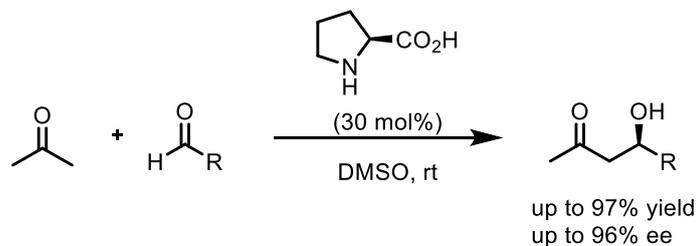
1. 水や空気に対して安定である。
2. 従来の金属触媒に比べて比較的安価であり、廃棄物の毒性が低い。
3. 触媒の回収、再利用が可能である。
4. それぞれの有機触媒反応が比較的穏和な条件下で行えることから、一つの反応容器内で連続した反応が行える。
5. レア金属の代替品として期待され、レア金属の不足、価格の高騰を解決するための元素戦略技術として利用できる。
6. 有機分子触媒を使用することで金属触媒の使用を回避することができるので、医薬品のように特に厳しい品質管理が求められる製品への金属の混入を防ぐことができる。

このような特徴から有機分子触媒は、金属触媒と比較してより環境負荷の少ない反応剤であると理解されている。有機分子触媒を用いた不斉反応の例として、1970年代に Hajos と Wiechert らは、単純なアミノ酸である L-プロリンが触媒的に分子内不斉アルドール反応を進行させることを報告した (Scheme 1.3)。<sup>7)</sup> この反応は、Hajos-Parish 反応として知られている。

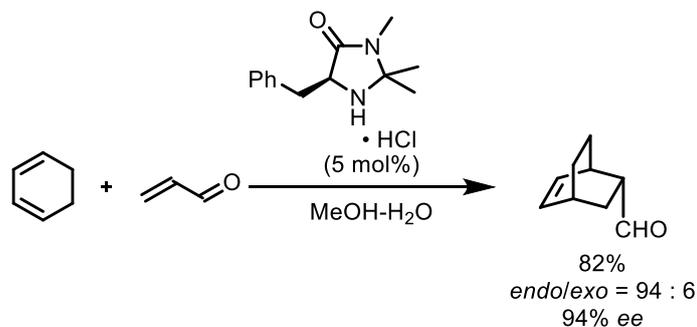


**Scheme 1.3**

さらに、2000年に List, Barbas, Lerner<sup>8)</sup> らは、L-プロリンを用いたケトンとアルデヒドの分子間直接的な不斉アルドール反応 (Scheme 1.4)を、MacMillan<sup>9)</sup> らは、イミダゾリジノン触媒を用いたジエンと  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの不斉 Diels-Alder 反応 (Scheme 1.5)を報告した。これらの報告では、反応基質が有機分子触媒の第二級アミン部分とエナミンまたはイミニウムイオンを形成することで活性化され、立体選択的に反応が進行すると考えられている。

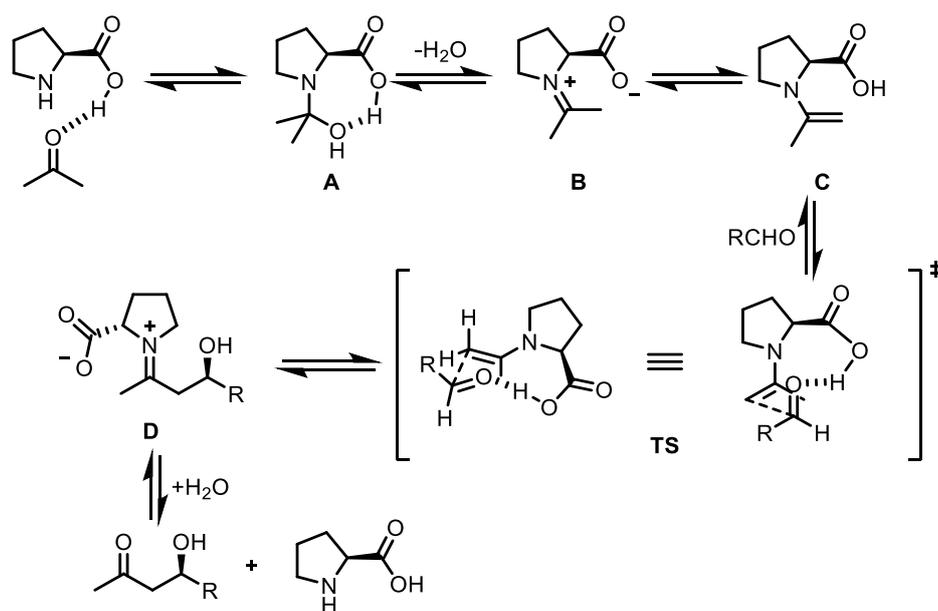


**Scheme 1.4**



**Scheme 1.5**

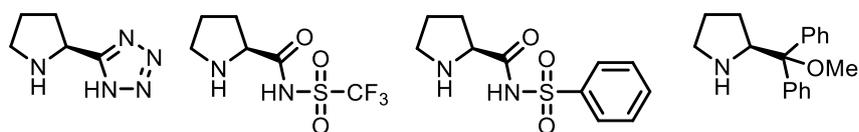
L-プロリンによる分子間直接的不斉アルドール反応における反応機構及び反応の遷移状態は次のように考えられている (**Scheme 1.6**)。<sup>10-11)</sup> まず、L-プロリンのカルボキシル基の水素原子により活性化されたアセトンが L-プロリンの第二級アミン部分に求核攻撃され、付加体 (中間体 **A**) が生成する。付加体 (中間体 **A**) は脱水縮合し、イミニウムイオン (中間体 **B**) を形成する。次に、イミニウムイオンがエナミン (中間体 **C**) に異性化する。プロリンのカルボキシル基の水素原子がアルデヒドの酸素原子に水素結合を供与して、カルボニル炭素を活性化するとともに、アルデヒドがエナミンに接近する方向性を決定する。エナミンはアルデヒドのカルボニル炭素に求核付加し、中間体 **D** が生成する。中間体 **D** は加水分解され目的物を与え、プロリンが再生する。以上のように、プロリンはアルドールドナーであるアセトンを活性化するアミン部位と、アルドールアクセプターであるアルデヒドを水素結合により活性化するカルボキシル基を同一分子内に併せ持っている。このように同一分子内で異なる働きをする官能基を二つ持つ有機分子触媒は二官能性有機分子触媒と呼ばれる。



**Scheme 1.6**

これらの先駆的な報告以降、プロリンやその誘導体 (**Figure 1.1**) を用いた触媒反応はキラルな合成中間体を得る有用な方法論として注目を集めるようになった。<sup>10)</sup> これらの多くはプロリンのカルボキシル基を水素結合供与能のより強い官能基、あるいは立体的により嵩高い官能基に置換することでより高い反応性、立体選択性を示すと考えられている。

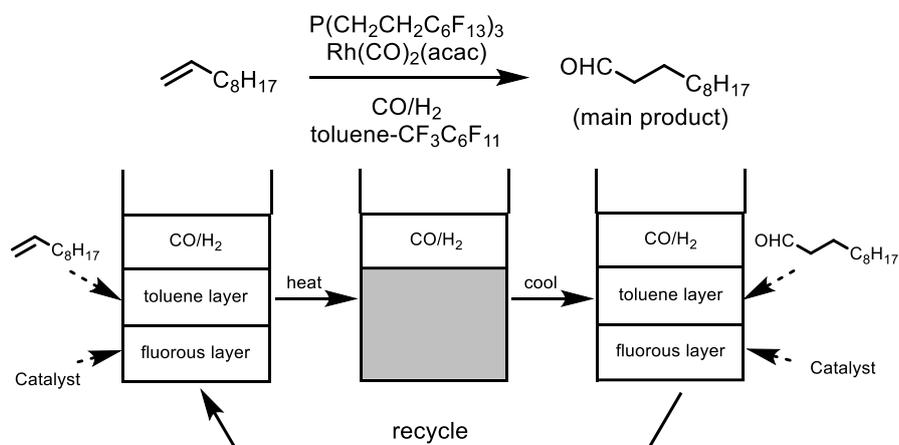
Figure 1.1



このように、有機分子触媒は環境負荷の小さい反応試薬として多くの利点を有しているが、反応後には廃棄されることが多い。有機分子触媒には多段階の反応を経て合成されるものが多いことを考慮すると、環境面からも経済面からも反応後には有機分子触媒を回収し、再利用することが望ましい。有機分子触媒を回収するための方法としてポリマー化<sup>12)</sup>、触媒の超分子化<sup>13)</sup>による不均一化、イオン液体<sup>14)</sup>への担持などが行われているが、触媒を不均一化した場合には触媒の溶解性が低下し、触媒活性が低下することが多い。このような背景から、触媒を回収する方法論としてフルオラスケミストリーが注目されている。<sup>15)</sup> フルオラスとは、“親フルオロカーボン性の” という意味であり、パーフルオロアルキル基を有する化合物をフルオラス化合物と呼ぶ。フッ素含量の高いフルオラス化合物は水や有機溶媒には溶解せず、フルオラス化合物同士で混じり合うという特徴を持つことから、このような特徴を利用して、フルオラス化合物を選択的に分離、あるいは回収する手法が開発されている。

1994年に Horvath らは Fluorous Biphasic System (FBS)を利用してフルオラス性を付与した触媒の回収再利用を達成している。<sup>16)</sup> 彼らの報告では有機溶媒としてトルエンを、フルオラス溶媒としてペルフルオロシクロヘキサンをを用いている。これらは室温では混じり合わず二層を形成し、フルオラス化合物はフルオラス溶媒に、非フルオラス化合物は有機溶媒に溶け込む。有機溶媒とフルオラス溶媒は、加熱により均一層となり、反応が進行する。反応終了後、反応液を室温まで冷却すると再び二層となり、有機層からは生成物が得られる。フルオラス層からはフルオラス化合物が回収され、触媒を再利用することが可能である (Figure 1.2)。

Figure 1.2

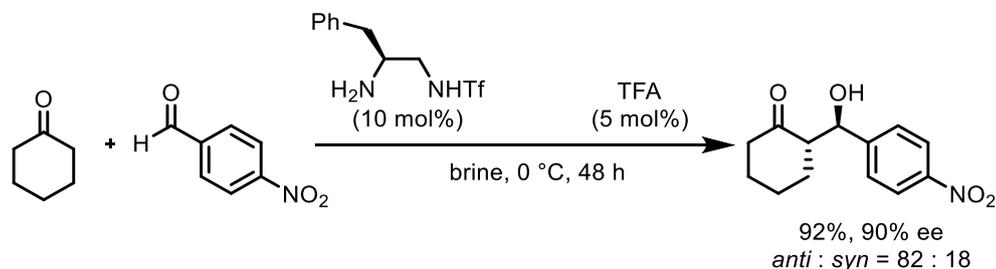


フルオラス化合物とは、分子中にフッ素原子を少なくとも 39 個以上（フッ素含有率が 60%を超えるものという定義もある）有するヘビーフルオラス分子と 21 個以下のライトフルオラス分子に分類される。ヘビーフルオラス分子は有機溶媒とフルオラス溶媒を用いた液-液抽出による分離、精製が可能である。一方で、ライトフルオラス分子はフルオラス溶媒よりも有機溶媒に溶解する傾向にあり、フルオラス基を含まない通常の分子と同様の反応条件で用いることが可能である。ライトなフルオラス化合物は、フッ素原子の含有率が低いためフルオラス溶媒と有機溶媒との液-液抽出法では、通常の有機化合物から分離することはできない。この場合、シリカゲル表面のシラノール基をパーフルオロアルキルシリル基で修飾したフルオラスシリカゲルを用いた固相抽出法（Fluorous Solid Phase Extraction, FSPE）によりライトなフルオラス化合物を分離することが可能である。この方法では、一般の有機化合物とフルオラス化合物の混合物をフルオラスシリカゲル上に担持させた後、まず 70-80%メタノール水溶液を通液させることで、フルオラス基を持たない一般の有機化合物を溶出させる。次に、メタノールを通液することで、フルオラス化合物が溶出し、フルオラス化合物の分離、精製が簡便に行える。

以上のことから、フルオラス基を有機分子触媒に導入することで、フルオラス化合物の特徴を活かした、有機分子触媒の回収が可能である。回収した有機分子触媒を再利用すれば、廃棄物をできるだけ排出しない持続可能な反応が実現できる。フルオラス性を付与した有機分子触媒を開発し、回収、再利用することはグリーンケミストリーの概念に沿った手法であると言える。

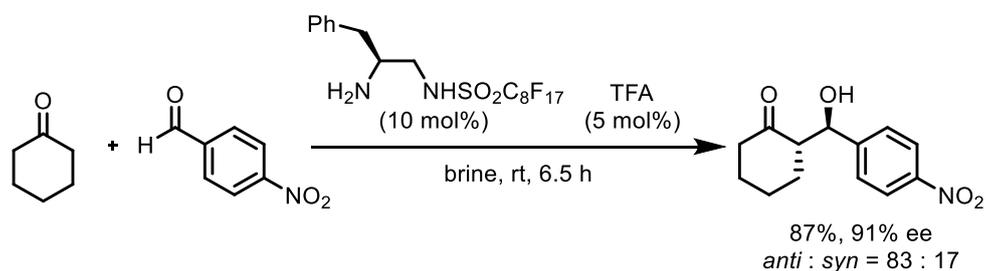
天然アミノ酸である L-phenylalanine,<sup>17)</sup> L-valine,<sup>18)</sup> L-tyrosine<sup>19)</sup> から誘導されたスルホンアミド型有機分子触媒は多くの不斉反応に用いられている。Miuraらは L-phenylalanine から誘導した有機分子触媒を用いて、芳香族アルデヒドとケ

トン類との不斉アルドール反応が高収率、高立体選択的に進行することを報告している (Scheme 1.7)。<sup>17a)</sup> この反応では反応溶媒として、有機溶媒の代わりに飽和食塩水 (brine)を用いることができる点、安価な天然アミノ酸由来の有機分子触媒を用いている点から、環境調和性の高い反応であると言える。



**Scheme 1.7**

さらに、Miura らはフルオラスケミストリーを利用した有機分子触媒の回収再利用にも成功している。<sup>17c), 19), 20)</sup>フルオラス鎖を導入した L-phenylalanine 由来の有機分子触媒は、反応後にフルオラスシリカゲルを用いた固相抽出法により回収されている。また、回収再利用を重ねても収率、立体選択性を大きく損なうことはなかった (Scheme 1.8)。<sup>19a)</sup>

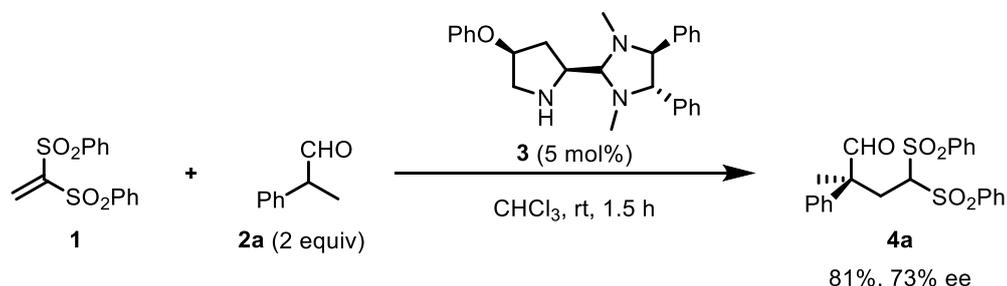


**Scheme 1.8**

筆者は天然アミノ酸である L-phenylalanine や L-valine を不斉源とした有機分子触媒の更なる適用拡大を目的として、有機触媒による成功例の少ないビニルスルホンと  $\alpha$  位分岐アルデヒドとの不斉共役反応による不斉四級炭素構築反応への適用を行うこととした。

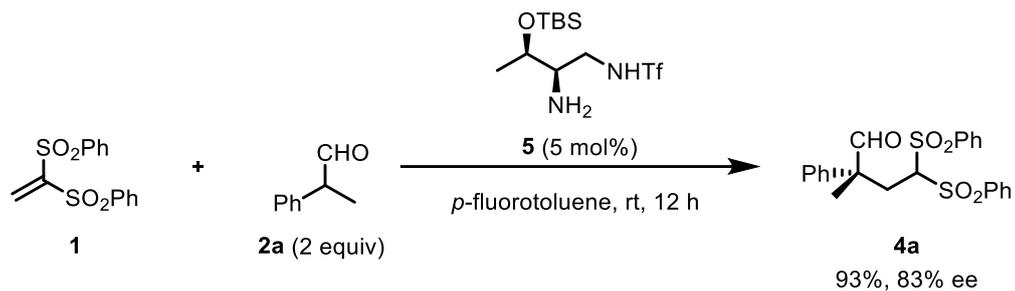
## 第二章 スルホンアミド型有機分子触媒を用いたビニルスルホンと $\alpha$ 位分岐アルデヒドの不斉共役付加反応

炭素-炭素結合の立体選択的な構築は天然物や生理活性物質を合成するうえで重要である。第三級不斉中心を構築する場合には、これまでに開発された様々な不斉補助基、試薬、触媒が用いられ、高い立体選択性で目的物を得ることができる。しかし、第四級不斉中心、特にすべての結合が炭素-炭素結合で構築された不斉中心の構築はその立体障害のために一般に困難で、過酷な反応条件を必要とする場合が多いことから、穏和な反応条件下での効率的な新規不斉四級炭素構築法の開発が求められている。<sup>21)</sup> 有機分子触媒を用いた 1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**1**)への不斉共役付加反応<sup>22)</sup> はすでいくつかの報告例があるが、2-phenylpropionaldehyde (**2a**)のような  $\alpha$  位分岐アルデヒドとの反応により、不斉四級炭素を構築した成功例は極めて少ない。<sup>23), 24)</sup> 例えば Alexakis らは、4-hydroxyproline から誘導した有機分子触媒 **3** を用いて不斉四級炭素の構築について検討しているが、得られた付加体の立体選択性は中程度である (Scheme 2.1)。<sup>24b)</sup>



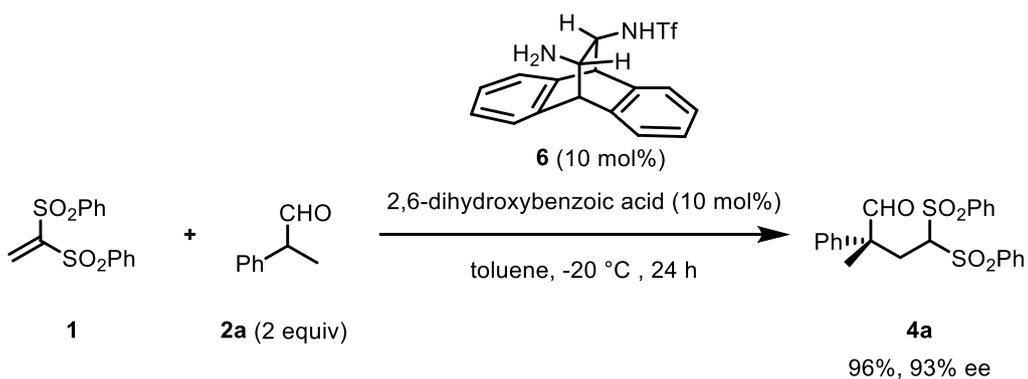
Scheme 2.1

また Lu らは、L-threonine から誘導したスルホンアミド型有機分子触媒を用いて検討を行っている。<sup>24c)</sup> 彼らの報告では、メチル基やメトキシ基のような電子供与基、ハロゲンやシアノ基のような電子求引基を有する芳香環を持つ  $\alpha$  位分岐アルデヒドを基質として用いても、目的とする共役付体を得ることが可能であるが、いずれも中程度の立体選択性であり、反応溶媒として *p*-fluorotoluene のような特殊な有機溶媒を用いる必要がある (Scheme 2.2)。



**Scheme 2.2**

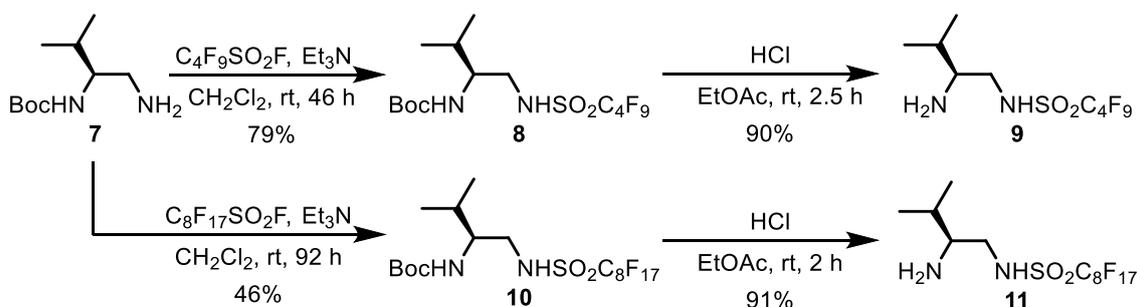
また Maruoka らはアントラセンから誘導したスルホンアミド型有機分子触媒 **6** を用いており、高い収率、立体選択性で目的とする共役付加体を得ることに成功している。<sup>24d)</sup> しかし、有機分子触媒 **6** の合成時に光学分割を必要とすることや、他の有機分子触媒を用いた例と比較して、低温条件下で反応を行う必要がある、反応時間が長いなどの改善点が挙げられる (**Scheme 2.3**)。



**Scheme 2.3**

## 第一節 スルホンアミド型有機触媒の合成

Miura らは、安価な天然アミノ酸である L-phenylalanine や L-valine を不斉源として用いた有機分子触媒を開発し、それらを用いた不斉反応について既に報告している (Scheme 1.7, 1.8)。今回、ビニルスルホンと  $\alpha$  位分岐アルデヒドの不斉共役付加反応における天然アミノ酸由来の有機触媒の活性評価、およびフルオラス化合物の物性を利用した有機触媒の回収再利用を行うことを目的として、スルホンアミド型有機触媒 **9** および **11** の合成を試みた (Scheme 2.4)。有機触媒 **9**, **11** は、共通の中間体 **7**<sup>18a)</sup> からそれぞれ perfluorobutanesulfonyl 基, perfluorooctanesulfonyl 基を 1 位のアミノ基に導入し、続く塩酸処理による Boc 基の脱保護によって、良好な収率で合成することができた。



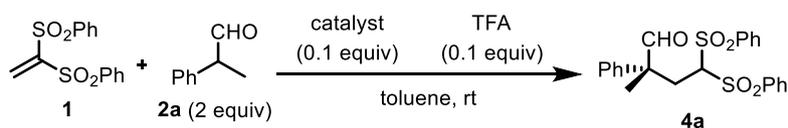
Scheme 2.4

## 第二節 反応条件の最適化および一般化の検討

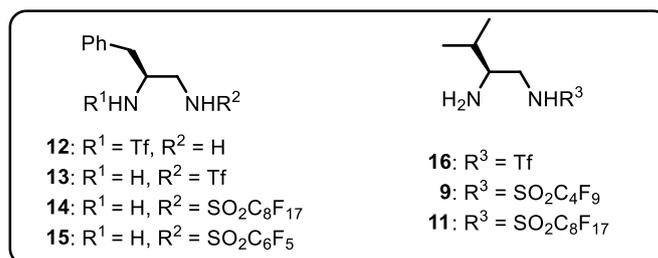
得られた有機触媒を用いて toluene 溶媒中、trifluoroacetic acid (TFA) 存在下、室温で 1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**1**) と 2-phenylpropionaldehyde (**2a**) との不斉共役付加反応について検討を行った (Table 2.1)。まず、L-phenylalanine 由来の有機触媒において 2 位のアミノ基に Tf 基を導入した有機触媒 **12**<sup>17d)</sup> では立体選択性は観察されなかった (entry 1)。次に、1 位のアミノ基に Tf 基を導入した有機触媒 **13**<sup>17b)</sup> を用いたところ、高い立体選択性で付加体 **4a** が得られた (entry 2)。また、L-valine の 1 位のアミノ基に Tf 基を導入した有機触媒 **16**<sup>18a)</sup> を用いたところ、有機触媒 **13** よりも高い立体選択性で付加体 **4a** を得た (entry 5)。そこで、本反応には、L-valine 骨格を有する有機触媒が適していると考え、L-valine 誘導体の 1 位のアミノ基により電子求引性の強い perfluorobutanesulfonyl 基を導入した有機触媒 **9** を用いたところ、最も良好な収率、立体選択性で目的とする共役付加体 **4a** を得ることができた (entry 6)。また、perfluorooctanesulfonyl 基を導入した有機触媒 **11**

を用いた場合にも **9** を用いた場合とほぼ同等の結果を得た。有機触媒 **11** はフルオラス化合物の性質を利用した回収再利用が期待できるため、有機触媒 **11** を用いた反応条件の最適化、回収再利用についても検討を行うこととした。

**Table 2.1**



entry	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	<b>12</b>	1	95	-2
2	<b>13</b>	1.5	99	80
3	<b>14</b>	2	88	86
4	<b>15</b>	2	97	79
5	<b>16</b>	2	95	88
6	<b>9</b>	2	100	91
7	<b>11</b>	2	99	89



次に、有機触媒 **9** を用いて反応条件の最適化を行った (**Table 2.2**)。まず TFA を加えない条件では収率、立体選択性ともに低下した (**entry 2**)。そこで、有機触媒 **9**、TFA をそれぞれ 0.1 当量存在下、室温で種々の溶媒を用いて検討したところ (**entries 3-12**)、*m*-xylene を用いることで最も良好な収率、立体選択性で目的とする共役付加体 **4a** を得ることができた (**entry 11**)。

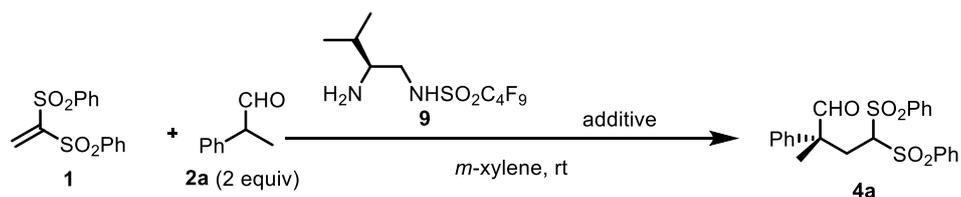
Table 2.2

entry	solvent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	toluene	2	100	91
2 <sup>a</sup>	toluene	24	75	86
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.5	97	91
4	MeOH	24	33	32
5	Et <sub>2</sub> O	5	87	82
6	EtOAc	2.5	98	86
7	MeCN	4	87	77
8	CHCl <sub>3</sub>	2	99	91
9	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	98	92
10	<i>o</i> -xylene	2	97	89
11	<i>m</i> -xylene	2	95	93
12	<i>p</i> -xylene	2	94	92

<sup>a</sup> TFA was not added.

さらに酸の当量，種類，触媒の当量，反応温度について検討した (Table 2.3)。まず，TFA の添加量について検討したところ，0.1 当量用いた場合に最も良好な立体選択性を得た (entry 1)。また，酸の種類について検討したところ，筆者が検討した中では TFA が最も適当な酸であることが分かった (entry 1)。次に触媒の当量，反応温度について検討したところ，触媒量を 0.05 当量，0.01 当量に減量しても，反応時間の延長を必要としたが，ほぼ同等の収率，立体選択性で目的物を得ることができた (entries 7, 8)。また，反応温度を 0 °C，-10 °C としたところ，立体選択性がわずかに向上したが，反応時間の延長を必要とした (entries 9, 10)。以上の検討結果より反応時間，収率，立体選択性を総合的に考慮して，室温条件下，*m*-xylene 中で触媒 9, TFA をそれぞれ 0.1 当量用いる条件を最適条件とした (entry 1)。

Table 2.3

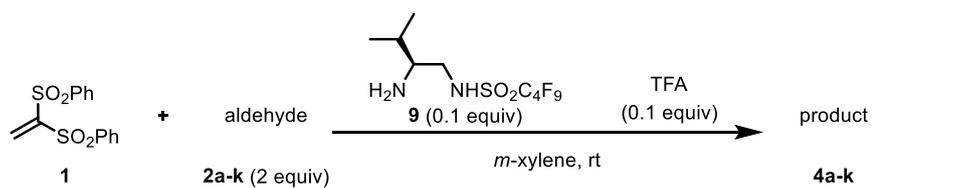
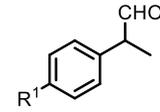
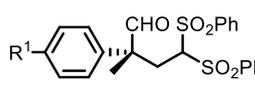
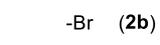
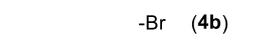
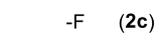
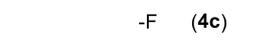
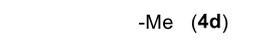
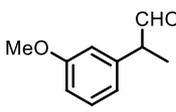
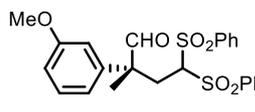
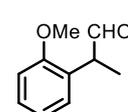
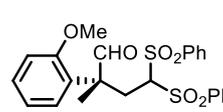
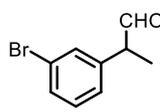
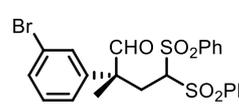
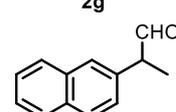
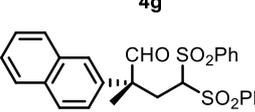
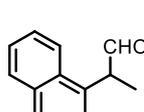
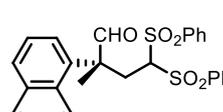
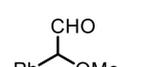
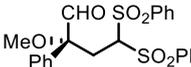
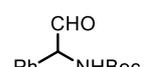
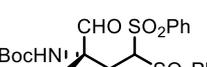


entry	catalyst <b>9</b> (equiv)	additive (equiv)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	0.1	TFA (0.1)	2	94	92
2	0.1	TFA (0.2)	2	97	91
3	0.1	TFA (0.05)	2	98	91
4	0.1	PhCO <sub>2</sub> H (0.1)	5.5	46	80
5	0.1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H (0.1)	24	85	82
6	0.1	TfOH (0.1)	24	24	83
7	0.05	TFA (0.05)	3	99	90
8	0.01	TFA (0.01)	20	96	89
9 <sup>a</sup>	0.1	TFA (0.1)	21	99	95
10 <sup>b</sup>	0.1	TFA (0.1)	72	94	95

<sup>a</sup> Reaction temperature was 0 °C. <sup>b</sup> Reaction temperature was -10 °C.

以上の最適化の結果を基に、本反応の基質一般化について検討を行った (Table 2.4)。まず、2-phenylpropionaldehyde の芳香環に臭素，フッ素のようなハロゲン，あるいはメチル基，メトキシ基のような電子供与基を有する基質を用いた場合には、いずれも良好な収率，立体選択性で対応する共役付加体 (4b-g)を得た (entries 2-7)。また，ナフタレン骨格を有するアルデヒド (2h, i)を用いた場合でも高収率，高立体選択的に目的物を得ることができた (entries 8, 9)。また，2-methoxy-2-phenylacetaldehyde (2j)を基質として用いた場合には，高収率ではあったが，立体選択性が低下した (entry 10)。N-Boc α-aminophenylacetaldehyde (2k)を基質として用いた場合には，収率，立体選択性ともに低下した (entry 11)。

**Table 2.4**

					
entry	aldehyde	product	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	 <b>2a</b>	 <b>4a</b>	2	94	92
2	 <b>2b</b>	 <b>4b</b>	3	97	89
3	 <b>2c</b>	 <b>4c</b>	2	95	91
4	 <b>2d</b>	 <b>4d</b>	2	99	92
5	 <b>2e</b>	 <b>4e</b>	4	99	92
6	 <b>2f</b>	 <b>4f</b>	10	98	83
7	 <b>2g</b>	 <b>4g</b>	4	99	91
8	 <b>2h</b>	 <b>4h</b>	3	99	92
9	 <b>2i</b>	 <b>4i</b>	4	97	92
10	 <b>2j</b>	 <b>4j</b>	77	88	68
11	 <b>2k</b>	 <b>4k</b>	6	68	60

### 第三節 フルオラススルホンアミド型有機触媒の回収再利用に関する検討

次に、フルオラス化合物の特性を利用した触媒の回収再利用を目的として、有機触媒 **11** を用いてビニルスルホンと  $\alpha$  位分岐アルデヒドとの不斉共役付加反応について検討した。まず有機触媒 **9** での最適条件を基に、有機触媒 **11** を用いた反応条件の最適化を行った (Table 2.5)。まず、TFA を添加しない条件では、収率は低下した (entry 2)。次に種々の溶媒を用いて反応を行ったところ、1,2-dichloroethane を用いた場合に最も良好な立体選択性で目的とする共役付加体 **4a** が得られた (entry 9)。

Table 2.5

entry	solvent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	toluene	2	99	89
2 <sup>a</sup>	toluene	24	85	89
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	90	91
4	hexane	2	91	86
5	Et <sub>2</sub> O	2	85	89
6	<i>m</i> -xylene	2	84	91
7	brine	24	68	78
8	CHCl <sub>3</sub>	2	100	91
9	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	87	92

<sup>a</sup> TFA was not added.

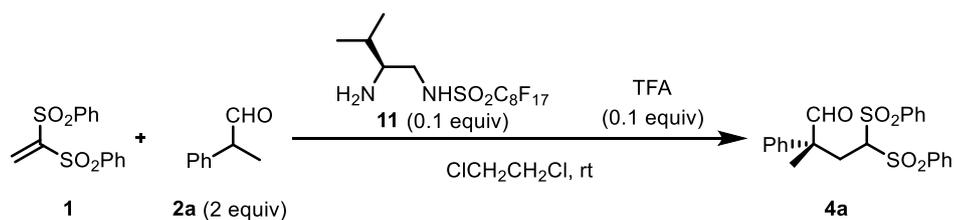
最適条件の結果を基に、基質適用範囲の一般化を行った (Table 2.6)。有機触媒 **9** を用いた場合と同様にそれぞれ良好な収率、立体選択性で対応する共役付加体を得ることができた。しかし、2-phenylpropionaldehyde の芳香環の *m*-位にメトキシ基を有する基質 (**2e**) や、2-(1-Naphthyl)propionaldehyde (**2i**) では、低収率となった (entries 5, 9)。

**Table 2.6**

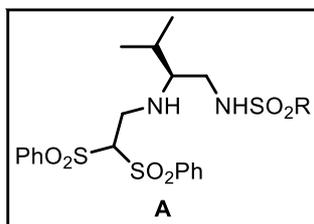
entry	aldehyde	product	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	 R <sup>1</sup> = -H ( <b>2a</b> )	 R <sup>1</sup> = -H ( <b>4a</b> )	2	87	92
2	-Br ( <b>2b</b> )	-Br ( <b>4b</b> )	4	90	90
3	-F ( <b>2c</b> )	-F ( <b>4c</b> )	6	100	92
4	-Me ( <b>2d</b> )	-Me ( <b>4d</b> )	2	92	82
5	 <b>2e</b>	 <b>4e</b>	3	13	80
6	 <b>2f</b>	 <b>4f</b>	5	100	83
7	 <b>2g</b>	 <b>4g</b>	4	81	94
8	 <b>2h</b>	 <b>4h</b>	3	76	92
9	 <b>2i</b>	 <b>4i</b>	24	45	89
10	 <b>2j</b>	 <b>4j</b>	24	64	68
11	 <b>2k</b>	 <b>4k</b>	6	100	64

続いて、有機触媒 **11** の回収再利用について検討を行った。最適条件下にて反応を行った後、反応混合物をフルオラスシリカゲルを用いた固相抽出法により、一般の有機化合物とフルオラス基を含む有機触媒 **11** とに分離精製し、有機触媒 **11** を回収した。反応混合物はフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した有機触媒 **11** を特に精製することなく次の反応に用いたところ、一度目の再利用では触媒活性を損なうことなく反応が進行したが、二度目の再利用では触媒活性が顕著に低下したため、回収再利用は 1 回のみ可能であると判断した (Table 2.7)。回収後の有機触媒 **11** を  $^1\text{H NMR}$  測定したところ、複雑なスペクトルを示したことから、回収後に触媒活性が低下した理由として、有機触媒 **11** が分解している可能性が考えられる。また、反応液の質量分析を行ったところ、**A** のような構造の分子量と一致するピークが得られた。このことから有機触媒 **11** のアミン部分が 1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**1**) に直接付加し、有機触媒が不活性化した可能性が考えられる。

Table 2.7



entry	time (h)	yield (%)	ee (%)
Initial	2	83	92
1st reuse	4	90	89
2nd reuse	24	23	77

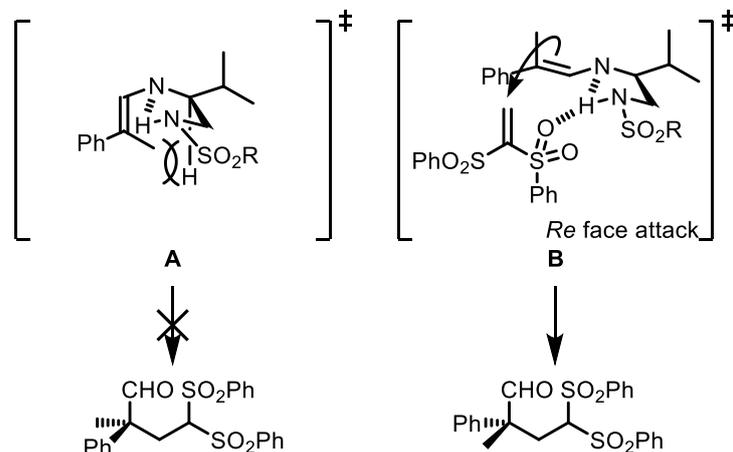


#### 第四節 遷移状態についての考察

得られた共役付加体 **4a** の立体配置より、筆者は有機触媒 **9** あるいは **11** によるビニルスルホン **1** とアルデヒド **2a** の不斉共役付加反応の反応機構、遷移状態を

次のように想定している (**Figure 2.1**)。まず、有機触媒 **9** あるいは **11** はスルホンアミド基の酸性プロトンとアミン部位の水素結合により五員環を形成していると考えられ、立体的に嵩高いイソプロピル基とパーフルオロスルホニル基はエクアトリアル位に配置される。第一級アミン部分は添加した TFA により促進され、アルデヒドとイミンを生成する。生成したイミンは、芳香環の共鳴安定化効果により *E* 体のエナミンへと異性化する。生成したエナミンの向きにより、遷移状態 **A**、**B** が考えられるが、**A** の状態ではエナミンと触媒との立体反発が生じるために **B** に比べて不安定であると考えられる。したがってより安定な遷移状態 **B** を経由して反応が進行し、エナミンからビニルスルホンに *Re* 面から反応が起こり、共役付加体 **4a** が生成すると考えられる。

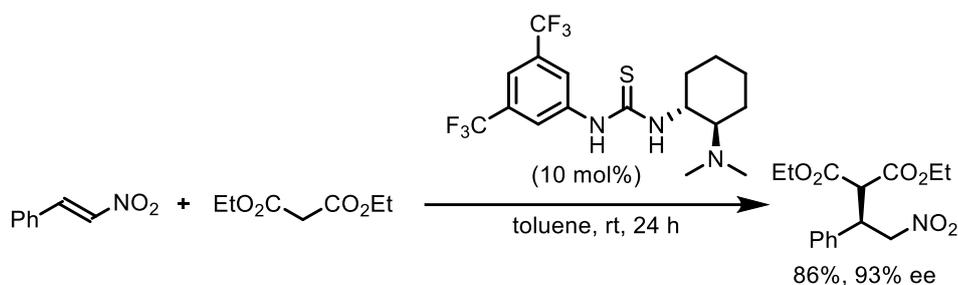
**Figure 2.1**



これまでに述べたように、筆者は天然アミノ酸である L-valine から誘導した有機触媒 **9**、**11** を用いてビニルスルホンと  $\alpha$  位分岐アルデヒドとの不斉共役付加反応による不斉四級炭素の構築反応について検討を行った。本反応は天然物から容易に合成可能な有機触媒を用いており、従前の方法よりも良好な収率、立体選択性で、さらに短時間で目的とする共役付加体を得ることができた。また、フルオラス基を導入した有機触媒 **11** は 1 回のみ回収再利用することができた。

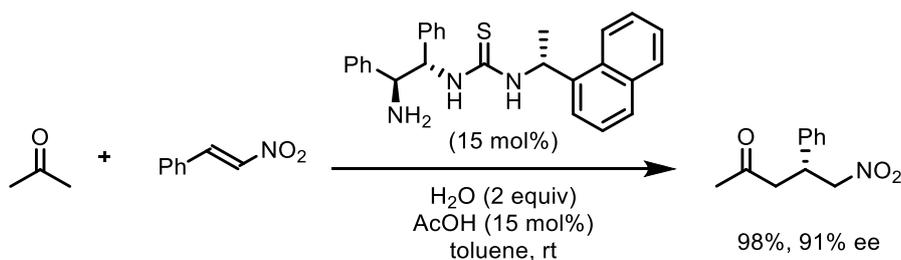
### 第三章 ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒を用いたニトロアルケンとカルボニル化合物の不斉共役付加反応

尿素 (Urea)あるいは、チオ尿素 (Thiourea)は二つの水素結合を介して求電子的な反応を活性化することが知られている。<sup>25-26)</sup> 2003年, Takemoto らはこのようなチオ尿素の性質を利用することで, 水素結合供与能を有するチオウレア骨格と第三級アミン部位を同一分子内に併せ持つ二官能性有機分子触媒を開発し, ニトロオレフィンとマロネートの不斉マイケル付加反応に適用した (Scheme 3.1).<sup>27)</sup> プロリンや L-phenylalanine のスルホンアミド型触媒とは異なりチオウレア型触媒の場合には基質に水素結合を供与できる酸性プロトンが二つ存在し, 基質の活性化, 立体的な固定がより強固になることで, 反応の収率, 立体選択性の向上が期待できる。



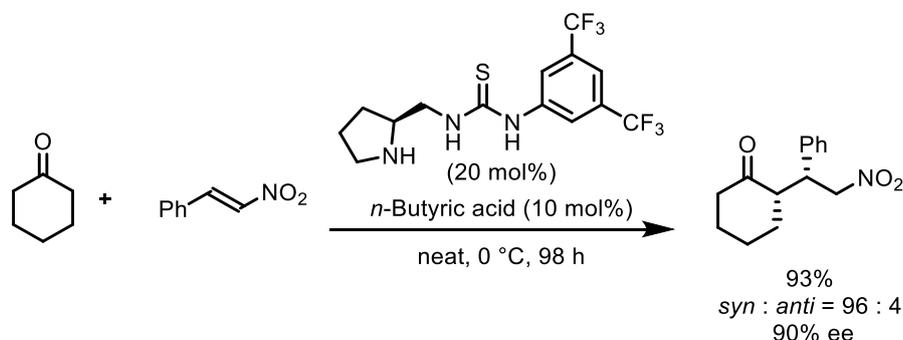
Scheme 3.1

Takemoto らによるチオウレア型二官能性有機分子触媒の報告以降, チオウレア骨格を水素結合供与ユニットとして用いた有機分子触媒が数多く報告されている。<sup>28)</sup> 例えば, Tsogoeva と Wei らはチオウレア骨格と, キラルなアミン部位として (1*S*,2*S*)-diphenylethylene-1,2-diamine を用いた第一級アミンを有する有機分子触媒を開発した。<sup>29)</sup> 彼らはこの有機分子触媒を用いて, アセトンやシクロヘキサノンなどの脂肪族ケトンとニトロオレフィンとの不斉マイケル付加反応を報告している (Scheme 3.2)。



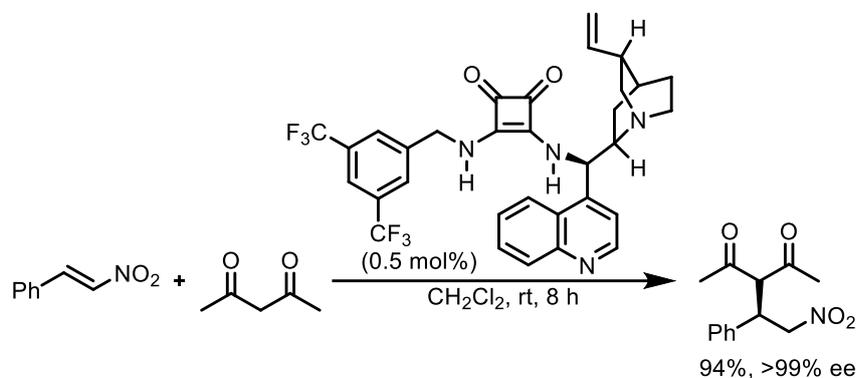
Scheme 3.2

また 2006 年, Tang らはプロリンをキラルなアミン部位として用いたウレアあるいはチオウレア型の有機分子触媒を開発し, シクロヘキサノンとニトロアルケンの共役付加反応に適用している (Scheme 3.3)。<sup>30)</sup>



**Scheme 3.3**

さらに 2008 年, Rawal らは水素結合供与部位としてチオウレアに代わりスクアラムイドを用いた二官能性有機分子触媒を報告している (Scheme 3.4)。<sup>31)</sup> スクアラムイド骨格を有する有機分子触媒はチオウレアのものよりも有機分子触媒中の酸性プロトンの酸性度が向上することや, 酸性プロトン間の距離が異なることにより, 異なる触媒活性を示したと考えられる。<sup>32)</sup>

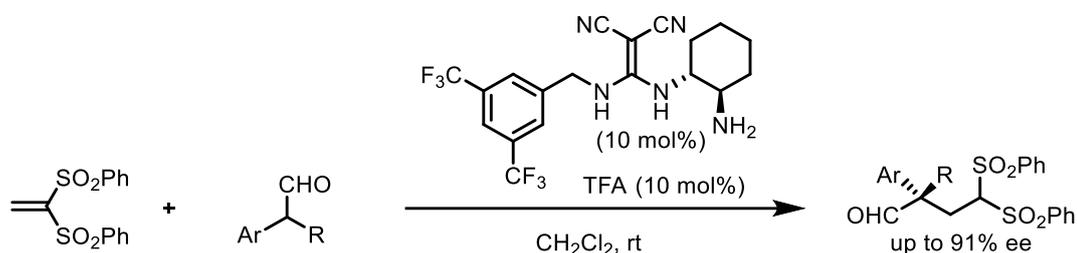


**Scheme 3.4**

このように, 水素結合供与ユニットを異なる官能基に置き換えることで, 有機分子触媒の活性が大きく変化する。有機分子触媒の水素結合供与能に影響を与える要因として, プロトンの酸性度, 二つのプロトン間の距離が挙げられる。水素結合供与ユニットの酸性度を上げることで反応基質により強力に作用し, 反応基質の活性化, 立体的な固定が強くなり, 収率, 立体選択性の向上が期待できる。反応基質の活性化に最も適合する水素結合供与ユニットを選択することは, 有機分子触媒を用いた不斉反応にとって重要であると考えられる。しかし, 不斉有機

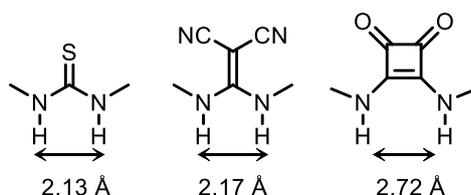
分子触媒として利用されている二つの水素結合を供与できる水素結合供与ユニットの種類は限られており、多様な水素結合供与ユニットの開発が望まれている。

このような背景において、2013年に筆者は共同研究者の一人としてチオウレアやスクアラミド骨格よりも水素結合供与能のより強い水素結合供与ユニットの開発を目的としてジアミノメチレンマロノニトリル (diaminomethylene-malononitrile, DMM)骨格を有する有機分子触媒の開発に関与した。<sup>29)</sup>キラルなアミン部位としてシクロヘキサンジアミンを導入した有機分子触媒を用いて、ビニルスルホンと $\alpha$ 位分岐アルデヒドとのマイケル付加反応が高収率、高立体選択的に進行することを報告した (Scheme 3.5)。<sup>23, 33a)</sup>



**Scheme 3.5**

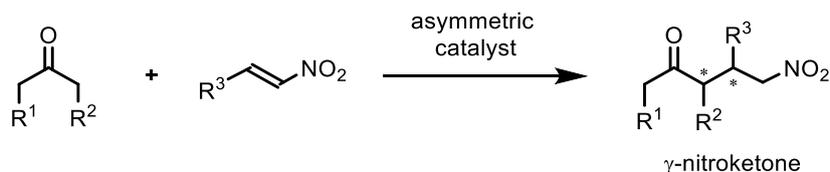
また計算化学により二つのプロトン間の距離がチオウレア、スクアラミド、DMMでは異なることが分かっており、このような違いが触媒の活性に影響を与えていると考えられる (Figure 3.1)。



**Figure 3.1**

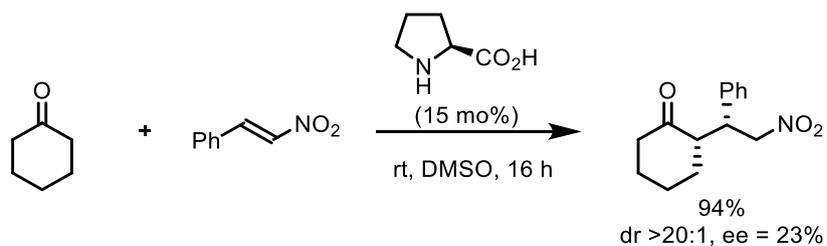
DMM骨格を有する有機分子触媒の種類は当時、第一級アミノ基を有する有機分子触媒に限定されていた。第二級や第三級アミノ基を有するキラルユニットの導入、およびその他の構造の最適化によって、より高い活性を示す有機分子触媒の開発や多様な不斉反応への適用が期待できる。そこで、筆者はDMM骨格を有する有機分子触媒の適用拡大と、新規水素結合供与ユニットの開発を目的とし、まず第二級アミンとしてプロリン誘導体を有するDMM有機触媒の開発とその不斉反応への応用に着手した。

立体選択的な共役付加反応は反応基質の組み合わせにより、多様な合成中間体が得られることから有機合成化学上、有用な反応の一つである。<sup>34)</sup> 特に、ニトロオレフィンへのケトンの共役付加反応は多様な反応性を持つ  $\gamma$ -ニトロケトンを生成し、反応基質の選択により二つの不斉点を簡便に構築することも可能である (Scheme 3.6)。<sup>35)</sup>



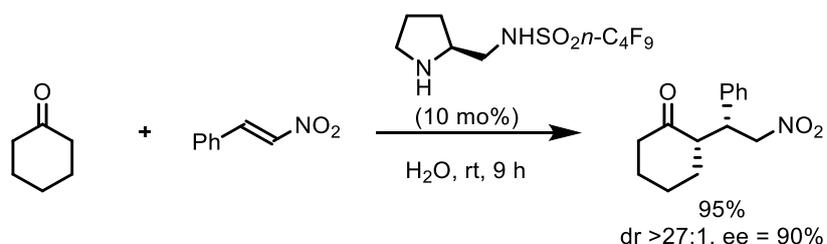
Scheme 3.6

List らは L-プロリンを用いたケトンとニトロオレフィンとの不斉共役付加反応を報告しているが、基質適用範囲が限られ立体選択性は低い (Scheme 3.7)。<sup>36)</sup>



Scheme 3.7

また近年 Wang らは、フルオラススルホンアミド型プロリン触媒を用いてケトンとニトロオレフィンとの不斉共役付加反応が高収率、高立体選択的に進行することを報告している (Scheme 3.8)。<sup>37)</sup> また、本触媒はフルオラスシリカゲルを用いた固相抽出法により回収再利用することが可能であり、収率、立体選択性が大きく低下することはなく 6 回の再利用が可能であった。



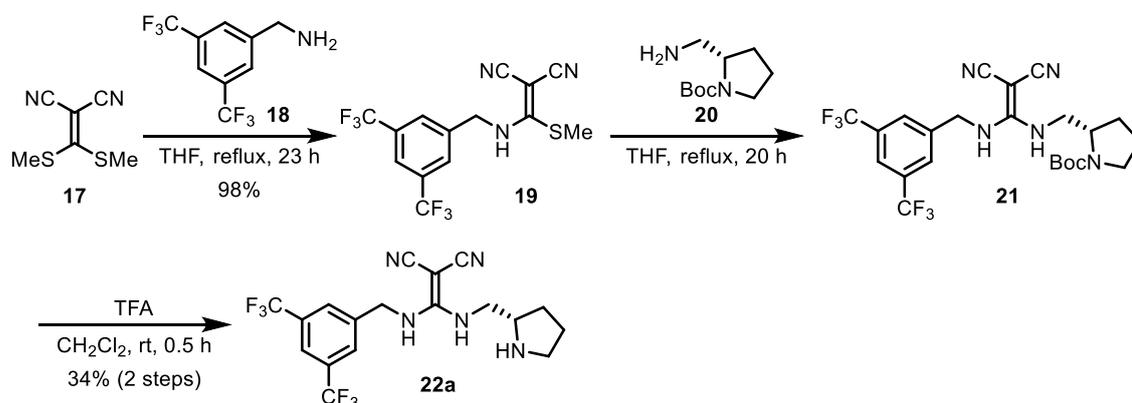
cycle	time (h)	% yield	% ee	dr
1	6	92	90	34:1
2	9	95	90	33:1
3	10	90	90	33:1
4	14	95	89	36:1
5	24	85	89	22:1
6	50	70	89	11:1

**Scheme 3.8**

しかし、既存の有機触媒を用いた報告例では収率、立体選択性が低いものや基質の適用範囲が制限されるものがあり、より高活性な有機触媒の開発が望まれている。そこで筆者は、ピロリジン-DMM 有機触媒のニトロオレフィンとカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応への適用について検討を行うこととした。

## 第一節 ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒の合成

DMM 型有機触媒の更なる適用範囲の拡大を目的として、筆者は、アミン部位として第二級アミンである L-プロリンを不斉源とする DMM 型有機触媒 **22a** の合成を試みた (Scheme 3.9)。まず、文献既知の化合物 **17**<sup>38)</sup> に 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (**18**) を導入し、化合物 **19** とした。さらに、L-プロリンより誘導した化合物 **20**<sup>39)</sup> を作用させ化合物 **21** とし、続いて TFA 処理により Boc 基を除去し、ピロリジン-DMM 型有機触媒 **22a** を得た。



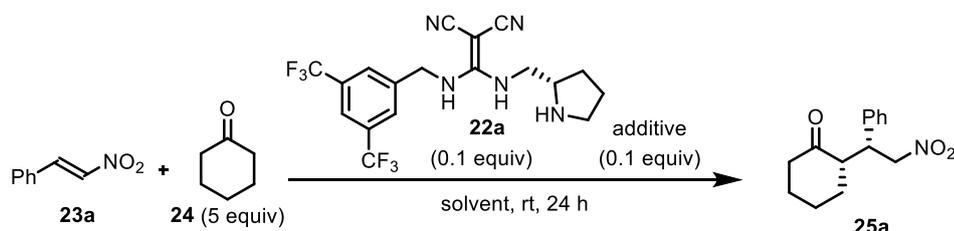
Scheme 3.9

## 第二節 反応条件の最適化および一般化

得られた新規有機触媒 **22a** を用いて、ニトロアルケンとカルボニル化合物との不斉共役付加反応への適用を検討した。モデル基質として  $\beta$ -nitrostyrene (**23a**), cyclohexanone (**24**) を用い、有機触媒 **22a**, 安息香酸をそれぞれ 0.1 当量、室温条件下にて検討を行った (Table 3.1)。まず、種々の溶媒について検討を行ったところ、無溶媒条件下で良好な収率、立体選択性で目的とする共役付加体 **25a** を得た (entry 10)。そこで、無溶媒条件下にて添加する酸の有無、種類、当量について詳細に検討を行った。まず酸を添加しない条件では、収率が著しく低下した (entry 11)。次に種々の酸について検討を行った結果、酢酸を 0.1 当量用いた反応条件 (entry 14) において最も良好な収率、エナンチオ選択性で共役付加体 **25a** を得た。特に酸性度の強い 2,4-dinitrobenzoic acid や TFA を用いた場合には著しく収率が低下した。この理由としては、酸性度の強い酸を用いた場合には触媒中の第二級アミン部位がプロトン化された構造の比率が増加し、シクロヘキサノンとのエナミン形成が阻害されたためと考えられる。また、酢酸の当量を 0.2 当量に増量すると、収率、立体選択性がわずかに低下

し (entry 20), 0.05 当量に減量すると, 収率のみが低下した (entry 21)。以上の検討結果より, 室温, 無溶媒条件下, 有機触媒 **22a**, 酢酸をそれぞれ 0.1 当量用いる条件 (entry 14)を最適条件とした。

**Table 3.1**



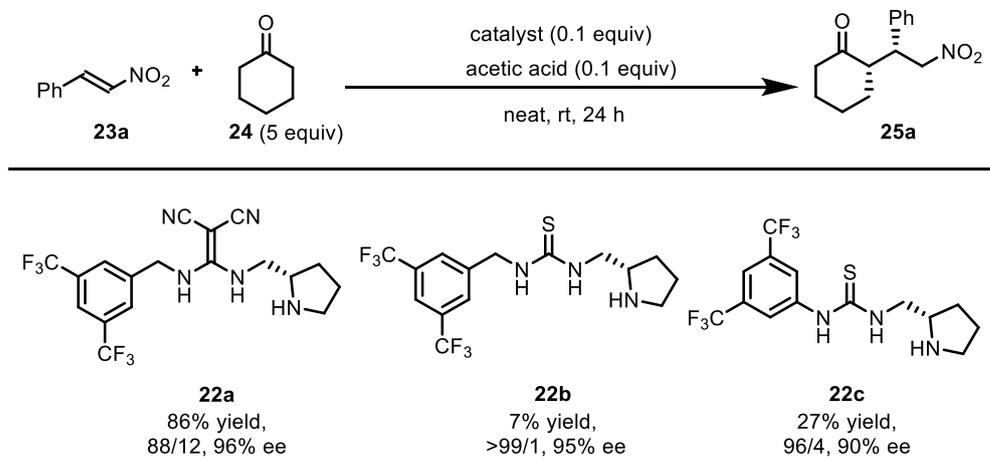
entry	solvent	additive	yield (%)	syn/anti	ee (%)
1	hexane	benzoic acid	85	90:10	85
2	toluene	benzoic acid	71	85:15	84
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	benzoic acid	81	89:11	84
4	THF	benzoic acid	81	91:9	88
5	MeCN	benzoic acid	71	85:15	91
6	MeOH	benzoic acid	8	48:52	80
7	DMF	benzoic acid	66	87:13	89
8	H <sub>2</sub> O	benzoic acid	80	90:10	89
9	brine	benzoic acid	81	91:9	87
10	neat	benzoic acid	74	89:11	90
11 <sup>a, b</sup>	neat	none	17	73:27	86
12	neat	<i>n</i> -butanoic acid	80	87:13	90
13	neat	propanoic acid	75	88:12	91
14	neat	acetic acid	86	88:12	96
15	neat	formic acid	82	91:9	88
16	neat	chloroacetic acid	82	91:9	87
17	neat	4-nitrobenzoic acid	83	92:8	89
18	neat	2,4-dinitrobenzoic acid	16	67:33	86
19	neat	trifluoroacetic acid	7	47:53	85
20 <sup>c</sup>	neat	acetic acid	83	89:11	93
21 <sup>d</sup>	neat	acetic acid	78	86:14	97

<sup>a</sup> **24** (10 equiv) was used. <sup>b</sup> Reaction time was 72 h. <sup>c</sup> Acetic acid (0.2 equiv) was used. <sup>d</sup> Acetic acid (0.05 equiv) was used.

得られた最適条件において, DMM 型有機触媒 **22a** と類似の構造のチオウレア型有機触媒 **22b**, **22c** の触媒活性についての比較検討を行った (**Table 3.2**)。DMM 型有機触媒 **22a** と比較して, 有機触媒 **22b**, **22c** のいずれを用いても同反応条件下では, 収率が大幅に低下した。以上の結果より, DMM 骨格がチオウレア骨格よりも水素結合供与部位として  $\beta$ -nitrostyrene (**23a**)をより効率的に活性

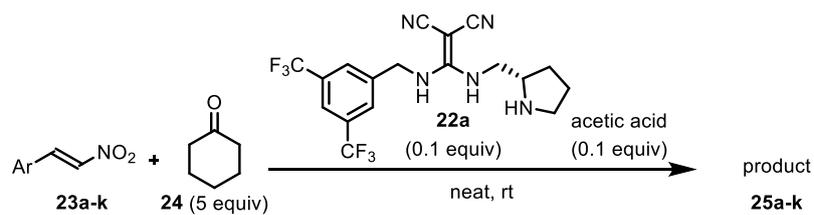
化することが明らかになった。

**Table 3.2**



以上の最適化の結果を基に、本反応の基質一般化について検討を行った (Table 3.3)。まず、ニトロアルケンの芳香環のパラ位にメチル基、メトキシ基のような電子供与基を持つ基質では、良好な収率、立体選択性で対応する共役付加体 (25b, c)をそれぞれ得た (entries 2, 3)。同様に、電子求引基としてハロゲンを持つ基質でも、中程度の収率ながらも高い立体選択性で対応する共役付加体 (25d, e)を得ることができた (entries 4, 5)。また、ナフタレン環、ヘテロ環を持つニトロアルケンを反応基質として用いた場合にも、良好な収率、立体選択性で目的とする共役付加体 (25f-i)を得ることができた (entries 6-9)。続いて、マイケルドナーであるカルボニル化合物について検討を行った。アセトンを用いた場合には、良好な収率で共役付加体 (25j)を得たが、立体選択性は低下した (entry 10)。有機触媒とアセトンにより生成したエナミンは、シクロヘキサノンの場合と比較して立体的に小さいために選択性が中程度となったと考えられる。イソブチルアルデヒドを用いた場合には、イソブチルアルデヒドの立体障害のためにエナミン形成が妨げられ収率が低下したと考えられ、中程度の立体選択性で、対応する共役付加体 (25k)を得た (entry 11)。

**Table 3.3**



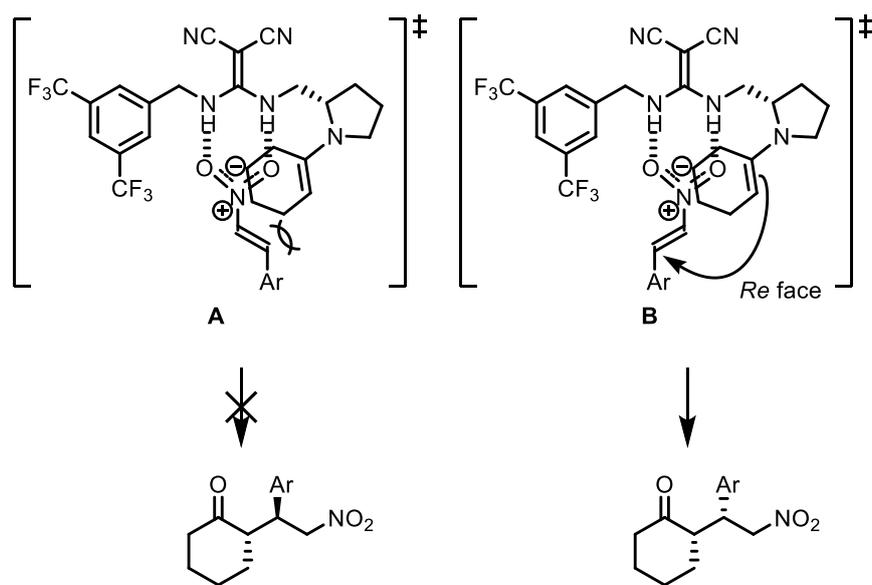
entry	product	time (h)	yield (%)	<i>syn/anti</i>	ee (%)
1	R <sup>1</sup> = -H ( <b>25a</b> )	24	86	88:12	96
2	-Me ( <b>25b</b> )	24	89	90:10	96
3	-OMe ( <b>25c</b> )	24	73	88:12	91
4	-Cl ( <b>25d</b> )	72	53	88:12	99
5	-Br ( <b>25e</b> )	72	74	91:9	92
6	<b>25f</b>	24	86	93:7	91
7 <sup>a</sup>	<b>25g</b>	48	84	94:6	90
8	<b>25h</b>	24	86	89:11	93
9	<b>25i</b>	24	87	89:11	89
10 <sup>b</sup>	<b>25j</b>	24	73	-	33
11 <sup>c</sup>	<b>25k</b>	96	6	-	62

<sup>a</sup> Cyclohexanone **24** (10 equiv) was used. <sup>b</sup> The reaction was conducted with acetone (5 equiv) instead of cyclohexanone. <sup>c</sup> The reaction was conducted with isobutyraldehyde (5 equiv) instead of cyclohexanone.

### 第三節 遷移状態についての考察

得られた付加体 **25a** の立体配置より本反応の遷移状態を以下のように想定している (Figure 3.2)。まず、有機触媒 **22a** の第二級アミン部分とシクロヘキサノンは、添加した酸により促進され、イミニウムイオンを生成する。さらに、生成したイミニウムイオンはエナミンに異性化する。一方で、DMM 骨格の二つの酸性プロトンによりニトロアルケンが捕捉され、ニトロ基の  $\beta$  位が求電子的に活性化される。遷移状態 **A** および **B** を比較した際、遷移状態 **A** はニトロオレフィンとエナミンとの立体反発により、遷移状態 **B** と比較してより不安定になると考えられる。したがって遷移状態 **B** を経由して反応が進行し、エナミンがニトロアルケンに *Re* 面から共役付加することで、立体選択的に付加体 **25a** が生成すると考えられる。

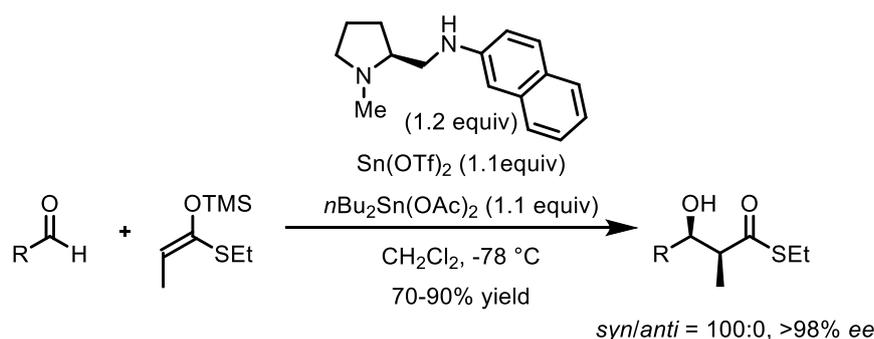
Figure 3.2



ここまで述べてきたように、筆者は水素結合供与ユニットとして DMM 骨格を有する新規な有機触媒 **22a** をニトロアルケンとカルボニル化合物との不斉共役付加反応に適用した。本触媒を用いることで、有機溶媒を必要とすることなく、良好な収率、立体選択性で付加体を得ることができた。本触媒は、反応に有毒な有機溶媒を必要としないことで、環境負荷が少なく、反応終了後の後処理が簡便になることから、環境面、経済面において利点があると考えられる。<sup>40)</sup> 以上のことから、有機触媒 **22a** は、グリーンケミストリーの概念を満たす有用な有機触媒であると言える。

#### 第四章 ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒を用いた芳香族アルデヒドとカルボニル化合物の直接的不斉アルドール反応

アルドール反応は、カルボニル化合物から誘導されるエノールやエノラートの、アルデヒドやケトンへの付加反応により、 $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物を得る反応である。従来は、Brønsted 酸，または塩基触媒条件下において反応が行われたが，このような条件下では，自己縮合や生成物の脱水反応，それに続くマイケル付加反応などの副反応が進行する。向山アルドール反応は，ケトンを一度，シリルエノールエーテルなどに誘導した後，Lewis 酸を作用させることで，副反応を抑制することができる。さらに，キラルなジアミン存在下での不斉アルドール反応も報告されている (Scheme 4.1)。<sup>41a)</sup> しかし，シリルエノールエーテルをあらかじめ調製する必要があること，毒性の高い金属試薬を用いていることなどの問題点を有している。



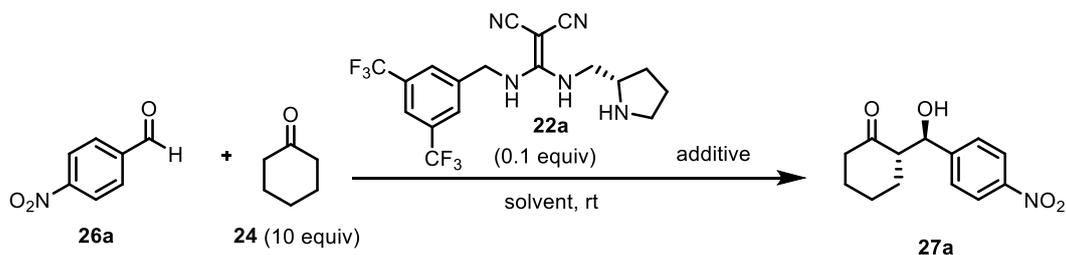
Scheme 4.1

近年では L-プロリンに代表されるような，より環境負荷の小さい有機分子触媒を用いた直接的不斉アルドール反応が多数報告されている。<sup>42)</sup> 筆者は，ピロリジン-DMM 有機触媒 **22a** の更なる適用拡大を目的として，直接的不斉アルドール反応への適用を検討した。

## 第一節 反応条件の最適化および一般化

有機触媒 **22a** を用いて、芳香族アルデヒドとカルボニル化合物との不斉アルドール反応への適用を行った。モデル基質として *p*-nitrobenzaldehyde (**26a**), cyclohexanone (**24**)を用い、有機触媒 **22a**, TFA をそれぞれ 0.1 当量添加し、室温にて検討を行った (Table 4.1)。まず、種々の溶媒について検討を行ったところ、無溶媒条件下で良好な収率、立体選択性で目的とする共役付加体 **27a** を得た (entry 9)。また、酸を添加しない条件では、立体選択性は著しく低下した (entry 10)。そこで、無溶媒条件下にて添加剤の種類について検討を行った。筆者が検討した中では、2,4-dinitrobenzoic acid が最も有効な添加剤であることが分かった (entry 15)。続いて反応温度を 0 °C として検討を行ったところ、立体選択性が大幅に向上した (entry 16)。次に、2,4-dinitrobenzoic acid, シクロヘキサノン (**24**)の当量について検討を行った。その結果、2,4-dinitrobenzoic acid を 0.1 当量、シクロヘキサノン (**24**)を 10 当量用いることで収率、立体選択性ともに良好な結果で目的とするアルドール付加体 **27a** を得ることができ、反応時間を 48 時間に短縮しても良好な収率、立体選択性で目的物を得ることができた (entry 17)。以上の結果より、反応時間、収率、立体選択性を総合的に考慮した結果、本反応では無溶媒条件下、0 °C で *p*-nitrobenzaldehyde (**26a**)に対して、cyclohexanone (**24**)を 10 当量、有機触媒 **22a**, 2,4-dinitrobenzoic acid をそれぞれ 0.1 当量用いて 48 時間反応させる条件を最適条件とした。

**Table 4.1**



entry	solvent	additive	time (h)	yield (%)	syn/anti	ee (%)
1	toluene	trifluoroacetic acid (0.1)	72	65	84:16	67
2	hexane	trifluoroacetic acid (0.1)	76	89	79:21	59
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	trifluoroacetic acid (0.1)	72	32	88:12	80
4	THF	trifluoroacetic acid (0.1)	72	78	81:19	70
5	MeCN	trifluoroacetic acid (0.1)	72	29	85:15	49
6	DMF	trifluoroacetic acid (0.1)	72	88	85:15	68
7	H <sub>2</sub> O	trifluoroacetic acid (0.1)	76	91	74:26	52
8	brine	trifluoroacetic acid (0.1)	72	89	76:24	66
9	neat	trifluoroacetic acid (0.1)	72	94	81:19	64
10	neat	none	72	98	77:23	-11
11	neat	acetic acid (0.1)	72	89	63:37	4
12	neat	chloroacetic acid (0.1)	72	95	60:40	47
13	neat	benzoic acid (0.1)	72	89	53:47	14
14	neat	4-nitrobenzoic acid (0.1)	72	98	55:45	28
15	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.1)	72	98	81:19	69
16 <sup>a</sup>	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.1)	72	93	92:8	91
17 <sup>a</sup>	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.1)	48	90	92:8	92
18 <sup>a</sup>	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.05)	48	92	71:29	37
19 <sup>a</sup>	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.2)	48	42	88:12	86
20 <sup>a, b</sup>	neat	2,4-dinitrobenzoic acid (0.1)	48	94	89:11	81

<sup>a</sup> Reaction temperature was 0 °C. <sup>b</sup> **24** (5 equiv) was used.

以上の最適化の結果を基に、本反応の一般化について検討を行った (**Table 4.2**)。電子求引基であるニトロ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル基を芳香環に有するアルデヒドを用いた場合には、いずれも良好な収率、高い立体選択性で対応するアルドール付加体 (**27a-i**)を得た (**entries 1-9**)。電子供与基であるメトキシ基が芳香環のメタ位に置換したアルデヒドや、ベンズアルデヒドを基質として用いた場合には、反応時間を延長しても中程度の収率に留まったが、高い立体選択性で対応するアルドール付加体 (**27j-k**)を得ることができた (**entries 10, 11**)。また、芳香環に複数のハロゲンを有するアルデヒドを基質として用いた場合には、いずれも高収率、高い立体選択性を示した (**entries 12-13**)。ケトンとして、シクロペンタノン、アセトンを用いた場合には、収率、立体選択性ともに中程度の結果と

なった (entries 14-15)。

**Table 4.2**

Reaction scheme showing the synthesis of products **27a-o** from aldehydes **26a-o** and ketones (10 equiv) using catalyst **22a** (0.1 equiv) and 2,4-dinitrobenzoic acid (0.1 equiv) under neat conditions at 0 °C.

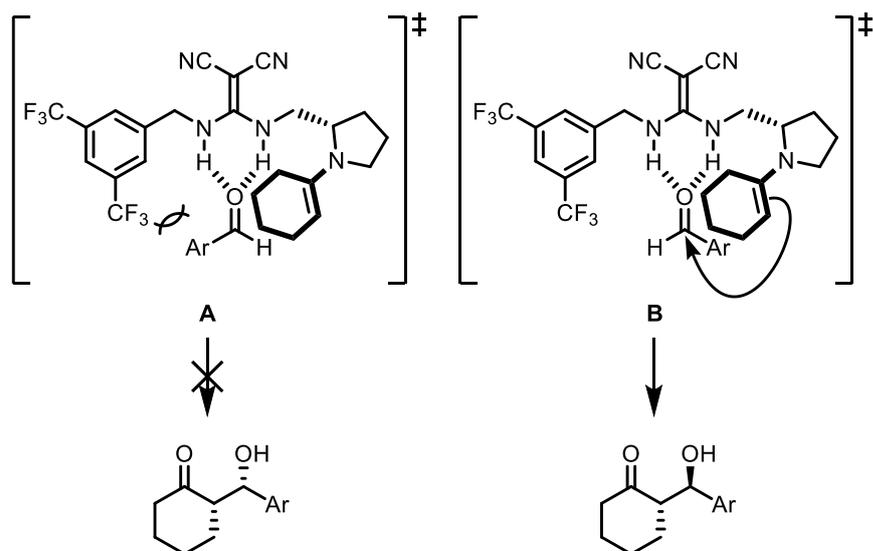
entry	product	time (h)	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%)
1	$R^1 = 2\text{-NO}_2$ ( <b>27b</b> )	48	71	87:13	96
2	3-NO <sub>2</sub> ( <b>27c</b> )	48	95	93:7	95
3	4-NO <sub>2</sub> ( <b>27a</b> )	48	90	92:8	92
4 <sup>a</sup>	$R^2 = 2\text{-Cl}$ ( <b>27d</b> )	120	85	93:7	94
5 <sup>a</sup>	3-Cl ( <b>27e</b> )	120	94	96:4	89
6 <sup>a</sup>	4-Cl ( <b>27f</b> )	120	75	94:6	98
7 <sup>a</sup>	$R^3 = 4\text{-Br}$ ( <b>27g</b> )	96	83	95:5	93
8 <sup>a</sup>	4-CN ( <b>27h</b> )	48	91	95:5	93
9	4-CF <sub>3</sub> ( <b>27i</b> )	48	89	94:6	96
10	3-OMe ( <b>27j</b> )	120	68	93:7	92
11 <sup>a</sup>	<b>27k</b>	120	43	94:6	92
12	<b>27l</b>	48	100	>99:1	99
13	<b>27m</b>	48	87	>99:1	99
14 <sup>a, b</sup>	<b>27n</b>	120	78	24:76 <sup>c</sup>	79
15 <sup>d</sup>	<b>27o</b>	48	40	-	75

<sup>a</sup> **22a** (0.2 equiv) and 2,4-dinitrobenzoic acid (0.2 equiv) was used. <sup>b</sup> Cyclopentanone (10 equiv) was used instead of cyclohexanone. <sup>c</sup> The enantioselectivity of *syn*-isomer was 62% ee. <sup>d</sup> Acetone (10 equiv) was used instead of cyclohexanone.

## 第二節 遷移状態についての考察

筆者は、共役付加体 **27a** の立体配置より本反応の遷移状態を以下のように想定している (**Figure 4.1**)。まず、有機触媒 **22a** の第二級アミン部分とシクロヘキサノンによりイミニウムイオンが生成する。生成したイミニウムイオンはエナミンに異性化し、DMM 骨格の二つの酸性プロトンにより捕捉された芳香族アルデヒドに求核付加することで、付加体 **27a** が生成する。しかし、**Table 4.1** に示す検討において、添加剤として加えた酸の種類や有無、当量によってエナンチオ選択性に顕著な差があることから、添加した酸が有機触媒の立体構造に影響し、生成物の立体選択性に大きく関与していると考えられる。しかし、その効果については、はっきりとした知見はこれまでに得られていない。

**Figure 4.1**

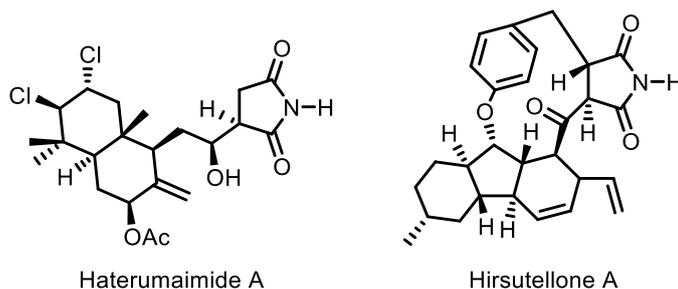


ここまで述べたように、筆者は新規な水素結合供与ユニットである DMM 骨格を有する有機触媒 **22a** の適用拡大を目的として芳香族アルデヒドとカルボニル化合物との不斉アルドール反応への適用を行った。本反応は、無溶媒条件下で行えること、容易に調製可能な有機触媒を利用していることなどの利点を有している。

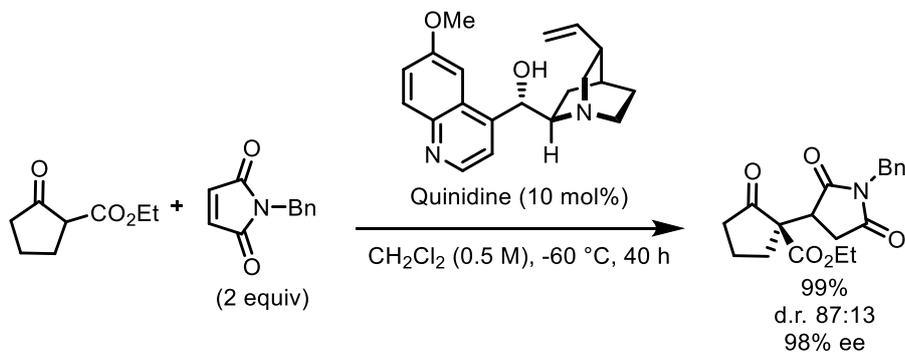
## 第五章 ジアミノメチレンインデンジオン有機触媒を用いたマレイミドへのカルボニル化合物の不斉共役付加反応

キラルなスクシンイミド骨格は天然物や医薬品候補化合物の中心骨格として構造中に散見され、マレイミドを出発物質として遷移金属や有機触媒を用いた環化付加反応、マイケル付加反応により誘導することができる (Figure 5.1)。<sup>43)</sup>

Figure 5.1

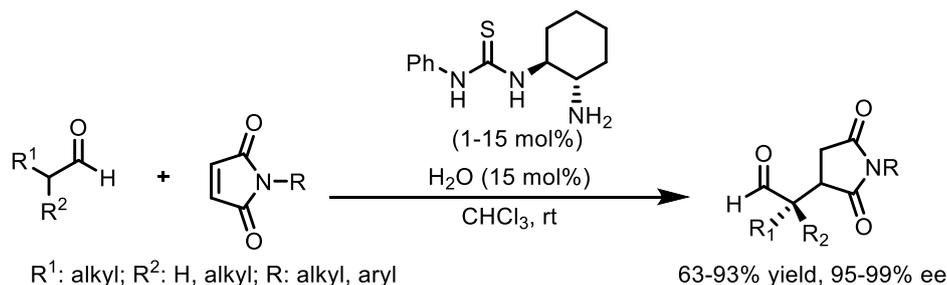


有機触媒によるマレイミドを用いた不斉反応の初の報告例として、2006年にMelchiorreらは天然物であるキニジンを用いて *N*-ベンジルマレイミドへの1,3-ジカルボニル化合物のマイケル付加反応を高収率、高立体選択的に達成している (Scheme 5.1)。<sup>44)</sup>



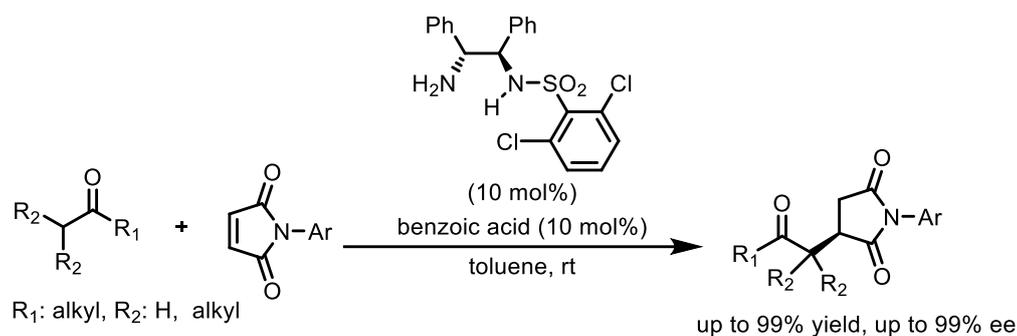
Scheme 5.1

マイケルドナーとしてアルデヒドを用いた有機触媒によるマレイミドへのマイケル付加反応は盛んに報告されている。<sup>45-46)</sup> 例えば、Wangらは、チオウレア型有機触媒を用いて、アルデヒドとマレイミドとの不斉共役付加反応を報告している (Scheme 5.2)。<sup>45b)</sup>



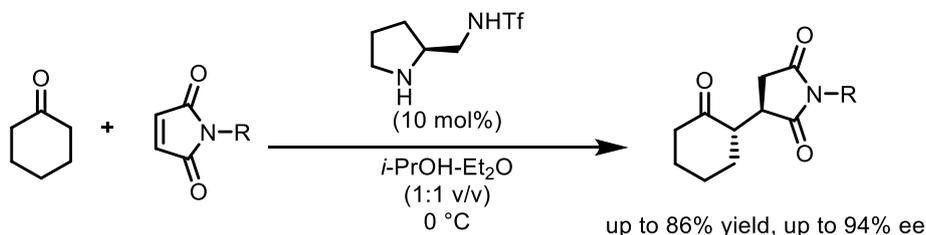
**Scheme 5.2**

しかし、マイケルドナーとしてアセトンやシクロヘキサノンのような単純なケトンを用いた成功例は、現在までに三例しか報告されていない。<sup>47)</sup> 2010年にYeらは、キラルなモノスルホニル DPEN (diphenylethylenediamine)を用いて acetone などのケトンとマレイミド類との高収率、高立体選択的な不斉共役付加反応を報告している (Scheme 5.3)。<sup>47a)</sup>



**Scheme 5.3**

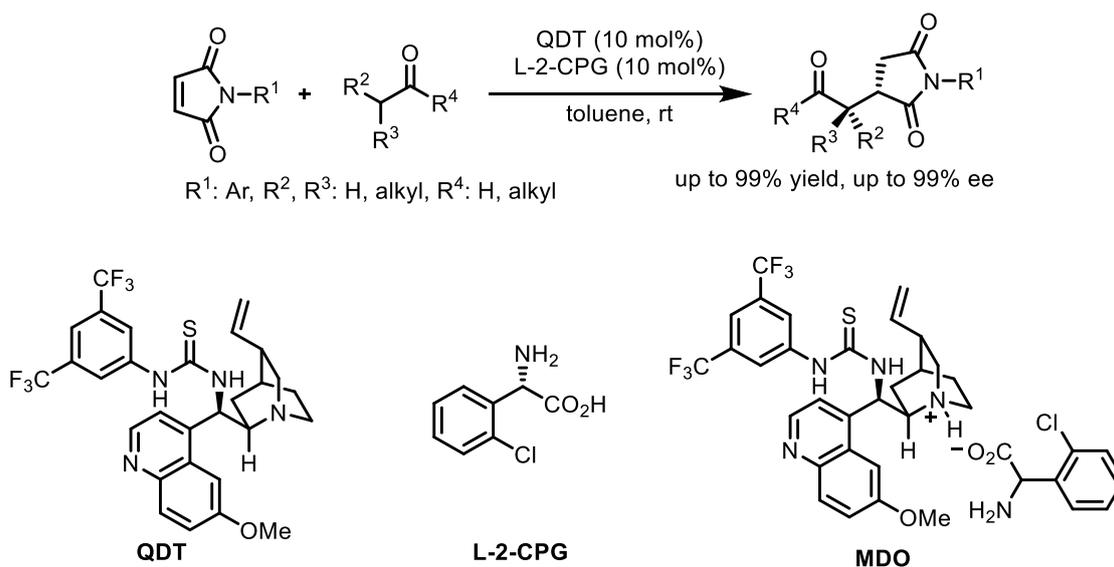
また2011年にWangらはキラルなピロリジンスルホンアミドを用いたシクロヘキサノンとマレイミドとの不斉共役付加反応が高収率、高立体選択的に進行することを報告している (Scheme 5.4)。<sup>47b)</sup>



**Scheme 5.4**

続いて、2013年にZhaoらはチオウレア骨格を含むキノジン (QDT)と、L-2-クロロフェニルグリシン (L-2-CPG)により反応系中で発生した MDO (modularly designed organocatalyst)を用いたアルデヒドと、ケトンのマレイミドへの不斉共役

付加反応を報告している (**Scheme 5.5**)。<sup>47c)</sup> マレイミドに対してアルデヒドとケトンの両方について、良好な収率、立体選択性で反応が進行した前例はなく、本有機触媒系の有用性が示されている。しかし、この報告では二種類のキラルな化合物を必要とすることから、より簡便な方法による反応の開発が求められている。



**Scheme 5.5**

そこで今回、筆者は前述の DMM 型有機触媒に代表される水素結合供与型有機分子触媒を用いてアルデヒドとケトンのマレイミド類への不斉マイケル付加反応について検討を行った。まず、報告例の少ないケトンとマレイミドの不斉共役付加反応について検討を行った。

### 第一節 最適触媒の決定

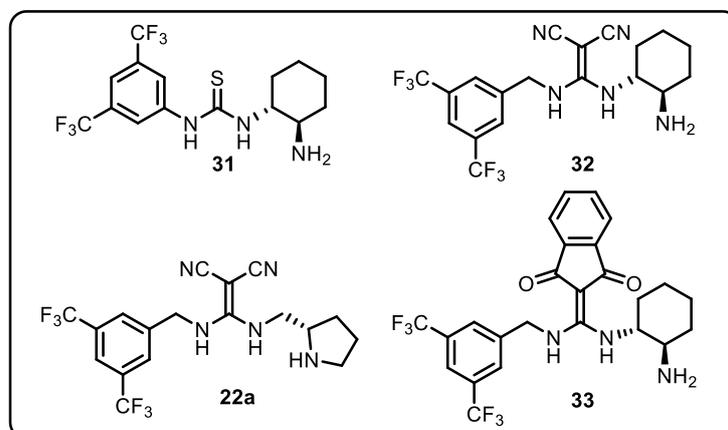
マレイミドと単純なケトンの不斉共役付加反応について検討するにあたり、モデル基質として *N*-phenylmaleimide (**28a**), acetone (**29**)を用いてトルエン溶媒中、室温にて様々な有機触媒を用いて検討を行った (**Table 5.1**)。まず、チオウレア型有機触媒 **31** を用いたところ、高収率で付加体 **30a** を得たが、立体選択性は観察されなかった (entry 1)。次に、DMM 型有機触媒 **32**, **22a** を用いて検討を行った。第一級アミン構造を有する DMM 型有機触媒 **32** を用いた場合には、低収率ではあるが中程度の立体選択性で付加体 **30a** が得られた (entry 2)。第二級アミン構造を有する DMM 型有機触媒 **22a** を用いたところ反応は進行しなかった (entry 3)。以上のように、チオウレア骨格や DMM 骨格を水素結合供与部位とする有機触媒

では，満足はいく立体選択性は得られなかった。有機触媒中の水素結合供与部位の水素結合供与能を向上させることで，反応基質をより強固に固定し，反応の収率，立体選択性が向上すると予想される。そこで，筆者は **DMM** 骨格よりもさらに水素結合供与能の強い水素結合供与ユニットの開発を検討した。水素結合供与能の向上は，有機触媒 **32** の構造中のシアノ基をより電子求引性の高い官能基に置き換えることで，達成されると期待できる。電子求引性の指標としてアセトニトリル，アセトフェノンの  $pK_a$  を比較したところ，アセトフェノン ( $pK_a$  24.7, **DMSO**)の方が，アセトニトリル ( $pK_a$  31.3, **DMSO**)よりもより低い  $pK_a$  値<sup>48)</sup>を示すことから，シアノ基に代わり，より電子求引性の高いカルボニル基を導入したジアミノメチレンインデンジオン (diaminomethyleneindenedione, **DMI**)骨格を有する有機触媒 **33** を合成した。**DMI** 型有機触媒 **33** を用いて反応を行ったところ，中程度の収率ながらも高い立体選択性で目的とする付加体 **30a** を得た (entry 4)。以上の結果より，本反応には **DMI** 骨格を有する有機触媒 **33** が有望であると判断した。

**Table 5.1**

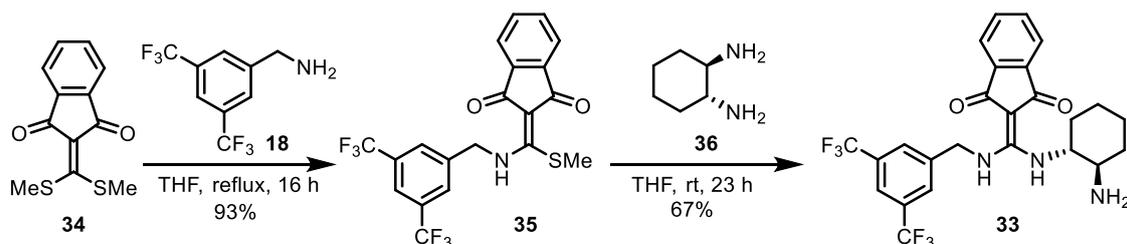
entry	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	<b>31</b>	95	quant.	18
2	<b>32</b>	170	16	57
3	<b>22a</b>	170	n.d. <sup>a</sup>	-
4	<b>33</b>	95	59	89

<sup>a</sup> Not detected.



## 第二節 ジアミノメチレンインデンジオン有機触媒の合成

DMI 有機触媒 **33** は、以下の方法で合成した (Scheme 5.6)。文献既知の化合物 **34**<sup>49)</sup> と 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (**18**) を THF 溶媒中、加熱還流させて化合物 **35** を得た。さらに、(1*R*, 2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine (**36**) と THF 溶媒中、室温で攪拌することで、DMI 型有機触媒 **33** を得た。



Scheme 5.6

## 第三節 反応条件の最適化および一般化

上述の結果より、DMI 有機触媒 **33** を用いて反応条件の最適化を行った (Table 5.2)。まず、*N*-phenylmaleimide (**28a**) に対して、acetone (**29**) を 5 当量、有機触媒 **33** を 0.1 当量用い、ジクロロメタン溶媒中、室温にて反応を行ったところ、低収率ながらも、良好な立体選択性で目的とする共役付加体 **30a** を得た (entry 1)。続いて安息香酸を 0.1 当量添加して反応を行ったところ、収率および立体選択性が共に向上することが分かった (entry 2)。そこで、安息香酸を 0.1 当量添加した条件下において、種々の溶媒を用いて検討を行ったところ、トルエンやキシレンのような非極性溶媒を用いることで、良好な結果を得た (entries 13-16)。特に *p*-xylene を用いた場合に最も良好な立体選択性で目的とする共役付加体 **30a** を得ることができた (entry 16)。

Table 5.2

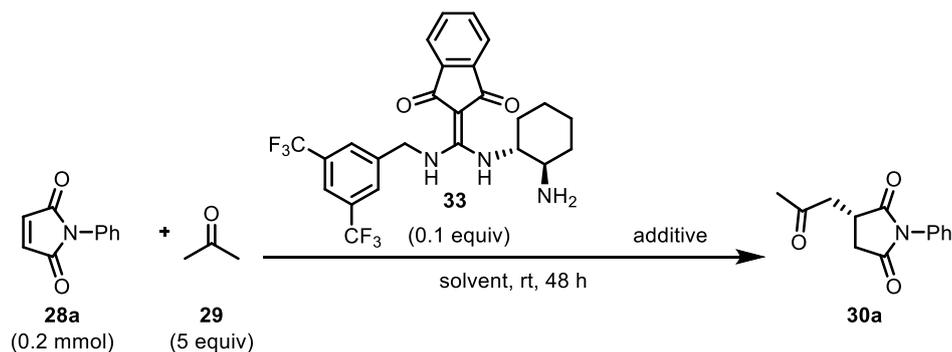
entry	solvent	additive	yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	none	12	75
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	benzoic acid	32	79
3	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	benzoic acid	34	79
4	hexane	benzoic acid	63	64
5	EtOAc	benzoic acid	59	80
6	Et <sub>2</sub> O	benzoic acid	60	83
7	THF	benzoic acid	61	85
8	1,4-dioxane	benzoic acid	66	88
9	MeCN	benzoic acid	44	36
10	DMF	benzoic acid	32	0
11	MeOH	benzoic acid	37	37
12	neat	benzoic acid	72	49
13	toluene	benzoic acid	58	89
14	<i>o</i> -xylene	benzoic acid	63	88
15	<i>m</i> -xylene	benzoic acid	60	88
16	<i>p</i> -xylene	benzoic acid	50	91

<sup>a</sup> Reaction time was 65 h.

続いて、反応溶媒を *p*-xylene として、添加剤の種類について検討した (Table 5.3)。ギ酸、酢酸などの脂肪族カルボン酸、種々の芳香族カルボン酸を用いて検討したところ、安息香酸を添加したときに最も良好な立体選択性で目的とする共役付加体 **30a** が得られた (entry 1)。また、添加剤の当量について検討を行ったところ、安息香酸を 0.2 当量、0.05 当量用いた場合には、わずかに立体選択性が低下した (entries 13,14)。次に、反応溶液の濃度を 0.5 M としたところ、収率は低下したが、立体選択性は向上した (entry 15)。さらに反応温度を 40 °C としたところ、収率が向上した (entry 16)。反応温度を 40 °C として、反応溶液の濃度を 0.5 M、有機触媒 **33** を 0.1 当量、安息香酸を 0.05 当量用いて反応を行ったところ、収率、立体選択性共にわずかに向上した (entry 17)。そこで、有機触媒 **33** を 0.2 当量、安息香酸を 0.1 当量用いたところ、最も良好な収率、立体選

択性で目的とする共役付加体 **30a** が得られた (entry 18)。以上の検討結果から、*N*-phenylmaleimide (**28a**) に対して、acetone (**29**) を 5 当量、有機触媒 **33** を 0.2 当量、安息香酸を 0.1 当量使い、*p*-xylene 溶媒 (0.5 M) 中、40 °C にて反応を行う条件を最適条件とした (entry 18)。

Table 5.3



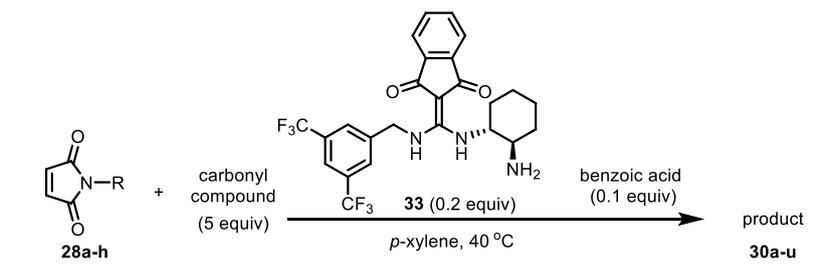
entry	solvent (M)	additive (equiv)	yield (%)	ee (%)
1	<i>p</i> -xylene (1.0)	benzoic acid (0.1)	50	91
2	<i>p</i> -xylene (1.0)	formic acid (0.1)	59	87
3	<i>p</i> -xylene (1.0)	acetic acid (0.1)	70	89
4	<i>p</i> -xylene (1.0)	propanoic acid (0.1)	62	88
5	<i>p</i> -xylene (1.0)	<i>n</i> -butanoic acid (0.1)	65	89
6	<i>p</i> -xylene (1.0)	4-methoxybenzoic acid (0.1)	62	88
7	<i>p</i> -xylene (1.0)	4-methylbenzoic acid (0.1)	60	88
8	<i>p</i> -xylene (1.0)	4-chlorobenzoic acid (0.1)	42	89
9	<i>p</i> -xylene (1.0)	4-nitrobenzoic acid (0.1)	51	88
10	<i>p</i> -xylene (1.0)	2-nitrobenzoic acid (0.1)	28	87
11	<i>p</i> -xylene (1.0)	2,4-dinitrobenzoic acid (0.1)	9	87
12	<i>p</i> -xylene (1.0)	TFA (0.1)	trace	---
13	<i>p</i> -xylene (1.0)	benzoic acid (0.2)	48	85
14	<i>p</i> -xylene (1.0)	benzoic acid (0.05)	66	88
15	<i>p</i> -xylene (0.5)	benzoic acid (0.1)	42	91
16 <sup>a</sup>	<i>p</i> -xylene (0.5)	benzoic acid (0.1)	68	90
17 <sup>a</sup>	<i>p</i> -xylene (0.5)	benzoic acid (0.05)	71	91
18 <sup>a,b</sup>	<i>p</i> -xylene (0.5)	benzoic acid (0.1)	81	92

<sup>a</sup> The reaction was carried out at 40 °C. <sup>b</sup> Catalyst **33** (0.2 equiv) was used.

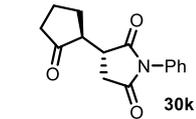
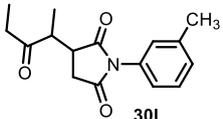
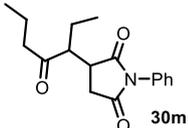
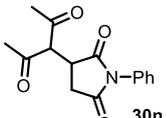
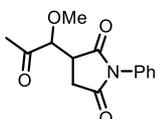
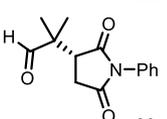
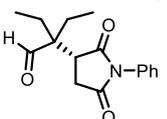
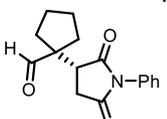
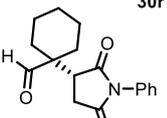
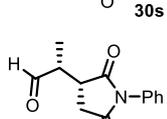
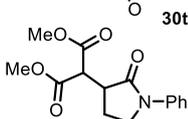
以上の最適化の結果を基に、本反応の基質一般化について検討を行った (Table 5.4)。まず、*N*-benzylmaleimide (**28b**) を基質として用いた場合には、高い収率、立体選択性で共役付加体 **30b** が得られた (entry 2)。次に、ハロゲン、トリフルオロメチル基などの電子求引基を芳香環に有するマレイミドを用いて検討を行ったと

ころ、いずれの場合でも良好な収率、立体選択性で対応する共役付加体 **30c-e** を得ることができた (entries 3-5)。トリフルオロメチル基を芳香環に有するマレイミドを用いた場合には、40 °C では付加体 **30e** の分解が確認されたため、室温条件下にて反応を行った。またメチル基、メトキシ基のような電子供与基を芳香環に有するマレイミドを用いたところ、対応する共役付加体 **30f-h** を中程度から高い収率、高い立体選択性で得ることができた (entries 6-8)。次に、*N*-phenylmaleimide (**30a**)と様々なカルボニル化合物との付加反応を検討した。シクロヘキサノン、1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタールを用いた場合には、高い収率、エナンチオ選択性で付加体 **30i, j** を得たが、ジアステレオ選択性は観察されなかった (entries 9, 10)。また、シクロペンタノンを用いた場合には中程度の収率、ジアステレオ選択性であったが、高いエナンチオ選択性で付加体 **30k** を得た (entry 11)。3-ペンタノン、4-ヘプタノンのような脂肪族ケトンを用いた場合には、アルキル基の立体障害のために収率が低下した (entries 12, 13)。2,4-ペンタジオンを用いた場合には、良好な収率であったが、低いエナンチオ選択性を示した (entry 14)。また、1-メトキシ-2-プロパノンを付加させた場合には、良好な収率ながらも、ジアステレオ選択性は低く、優先して得られたジアステレオマーのエナンチオ選択性も低かった (entry 15)。さらに、アルデヒドを反応基質として用いて検討を行った。イソブチルアルデヒド、2-エチルブチルアルデヒド、シクロペンタンカルボキシアルデヒド、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドを用いたところ、中程度から良好な収率、立体選択性で目的の付加体 **30p-s** を得た (entries 16-19)。またプロピオンアルデヒドを用いた場合には、良好な収率、エナンチオ選択性であったが、低いジアステレオ選択性を示した (entry 20)。またマロン酸ジメチルを用いた場合には、低収率であり、エナンチオ選択性は観察されなかった (entry 21)。この理由として、マロン酸ジメチルと有機触媒中の第一級アミン部位ではエナミンは形成されず、マロン酸ジメチルの  $\alpha$  位のプロトン在第一級アミン部位が引き抜き、生じたエノールがマレイミドに付加することで反応がわずかに進行していると考えられる。

**Table 5.4**



entry	product	time (h)	yield (%)	diastereo ratio	ee (%)
1		48	81	—	92
2		48	92	—	95
3		48	86	—	90
4		48	79	—	86
5 <sup>a</sup>		48	65	—	92
6		140	51	—	89
7		48	80	—	86
8		48	55	—	85
9		48	95	51:49	99 (99) <sup>b</sup>
10		48	88	55:45	96 (99) <sup>b</sup>

11	 <b>30k</b>	48	67	73:27	87(62) <sup>b</sup>
12	 <b>30l</b>	160	65	51:49	88 (96) <sup>b</sup>
13	 <b>30m</b>	134	14	53:47	90 (82) <sup>b</sup>
14	 <b>30n</b>	168	75	—	40
15	 <b>30o</b>	48	87	57:43	29 (73) <sup>b</sup>
16	 <b>30p</b>	48	74	—	94
17	 <b>30q</b>	168	62	—	76
18	 <b>30r</b>	48	95	—	91
19	 <b>30s</b>	48	84	—	94
20	 <b>30t</b>	24	83	57:43	95 (92) <sup>b</sup>
21	 <b>30u</b>	96	18	—	3

<sup>a</sup> The reaction was carried out at rt.

<sup>b</sup> Enantio excess of major isomer. Enantio excess of minor isomer in parentheses.

#### 第四節 遷移状態についての考察

現在までに、反応機構を支持する実験結果は得られていないが、共役付加体 **30a** の立体配置より、本反応の遷移状態を以下のように想定している (**Figure 5.2**)。まず、有機触媒中の第一級アミン部位とケトンが添加剤である安息香酸により促進され、エナミン中間体 (**I**)を形成する。また、DMI 骨格の二つのプロトンがマレイミドのカルボニル酸素を捕捉、立体的に固定し、マレイミドの  $\beta$  位の炭素を活性化する。マレイミドは、触媒中のベンジルアミン部位との立体反発を避けるように配置される (**II**)。エナミンはより電子不足な、水素結合供与により活性化されたカルボニルの  $\beta$  位に求核付加攻撃する。生成した付加体 (**III**)は加水分解され、共役付加体 **30a** を生成する。有機触媒 **33** は再生され、触媒として機能すると考えられる。また、本反応の立体選択性はエナミンがマレイミドに共役付加する際のマレイミドの向きにより決定され则认为られる (**Figure 5.3**)。遷移状態 **A** では有機触媒中のベンジルアミン部分とマレイミドの芳香環部分の立体反発により、遷移状態 **B** よりも不安定であると考えられる。したがって、遷移状態 **B** を經由して反応が進行すると考えられる。

Figure 5.2

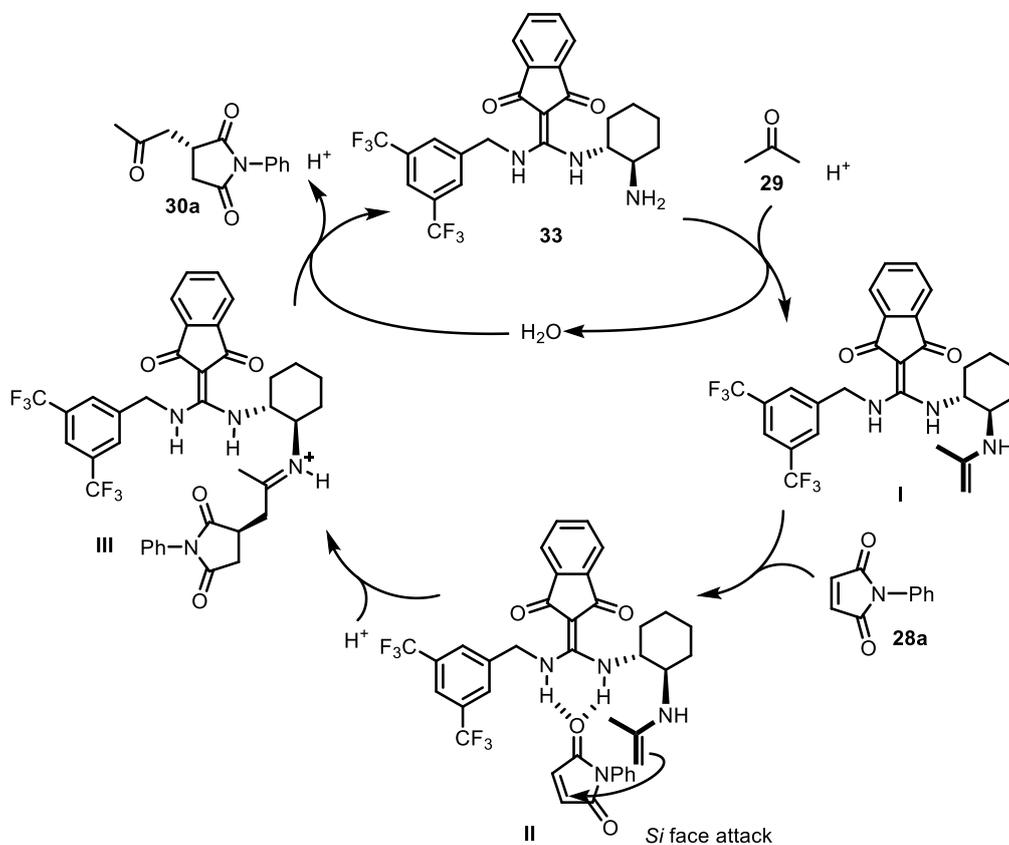
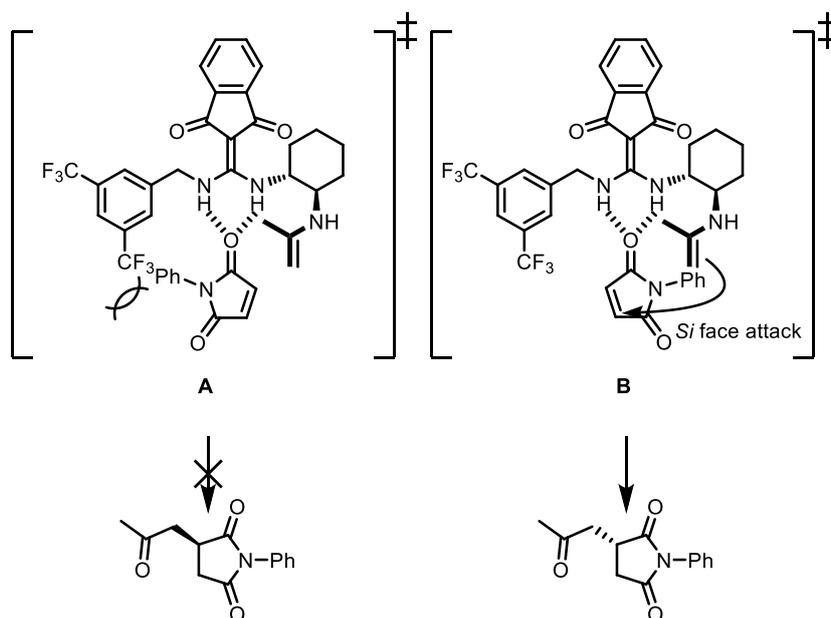


Figure 5.3

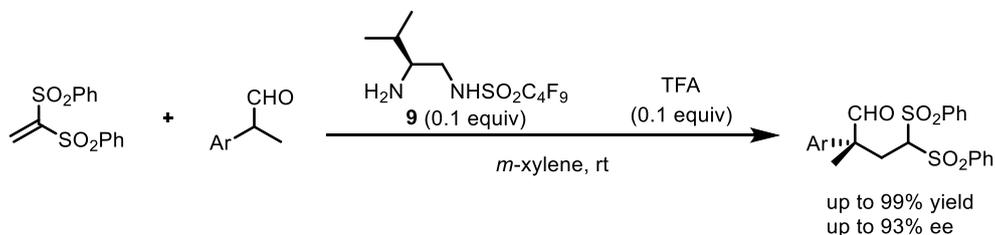


ここまで述べてきたように，筆者は新規な水素結合供与ユニットである DMI 骨格を有する有機触媒 **33** を用いて，マレイミドとカルボニル化合物の不斉共役付加反応への適用を行った。本反応は，キラルなスクシンイミド骨格を構築できる有用な反応である。有機触媒 **33** を用いることで，マレイミドに対して反応例が少ないアセトンやシクロヘキサノンなどの単純なケトン，あるいはアルデヒドの両方をマレイミドへ高収率，高立体選択的に共役付加させることができた。本反応において DMI 骨格を有する有機触媒 **33** は，チオウレア骨格や DMM 骨格を有する有機触媒よりも優れた結果を与え，DMI 骨格の水素結合供与ユニットとしての有用性を明らかにすることができた。

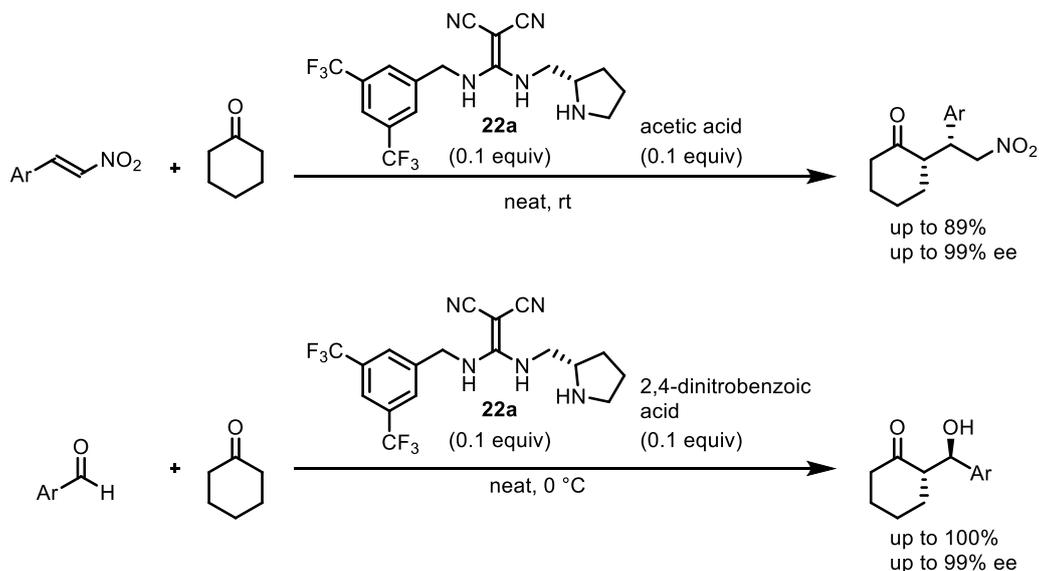
## 結語

筆者は新規な水素結合供与型有機触媒の開発と、それらの不斉反応への適用を目的として検討を行った。まず単一の水素結合供与型有機分子触媒として、天然アミノ酸である L-valine から誘導した有機触媒を開発した。次に二つの水素結合を供与する有機触媒として、第二級アミン部位を有する DMM 型有機触媒を、さらに DMI 骨格を有する有機触媒を開発し、それらの不斉反応への適用を行った。今回得られた知見を以下にまとめる。

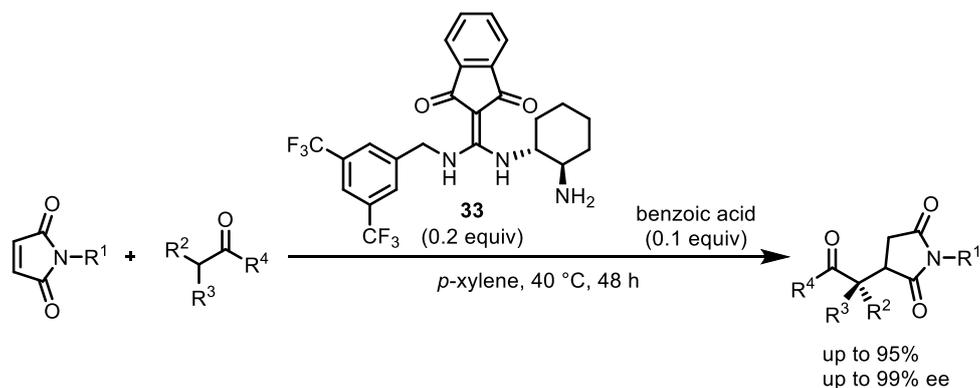
まず、第二章では L-valine から誘導したスルホンアミド型有機触媒 **9** を用いて、ビニルスルホンと  $\alpha$  位分岐アルデヒド類との不斉マイケル付加反応への適用に成功した。この反応では、合成が困難な四級不斉炭素を穏和な条件下において高収率、高立体選択的に構築することに成功した。



次に、第三章、第四章では新規な有機触媒であるピロリジン-DMM 型有機触媒 **22a** を用いて、ニトロオレフィンとケトンの不斉マイケル付加反応、および芳香族アルデヒドとケトンの不斉アルドール付加反応への適用に成功した。いずれの反応においても有機溶媒を必要とすることなく、目的とする付加生成物を良好な収率、高い立体選択性で得ることができた。



最後に、第五章では、より強力な水素結合供与能を有する有機触媒の開発を目的として DMI 型有機触媒 **33** を開発した。有機触媒 **33** はマレイミドとカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応に適用可能であり、チオウレア骨格や DMM 骨格を有する有機触媒よりも優れた触媒活性を示した。



上記に示したように、本研究では、天然アミノ酸である L-valine から誘導した新規な有機触媒の不斉反応への適用と、フルオラス化合物の特徴を利用した回収再利用について検討した。また、新規な水素結合供与部位である DMM 骨格の適用拡大を目的として開発したピロリジン-DMM 有機触媒、さらにより強力な水素結合供与部位を有する DMI 有機触媒を不斉反応へ適用し、既存の水素結合供与型有機触媒よりも優れた触媒活性を示すことを明らかにした。今回開発した有機触媒は、いずれも安価な有機化合物から簡便に調製することができる環境負荷の小さい反応試薬である。これらを用いることで、穏和な反応条件下において有用なキラル中間体を得ることができた。これらの有機触媒は、触媒量で複雑な不斉反応を促進することから、排出される廃棄物が少なく環境保護の観点からも重要である。今後、これらの知見により有機合成化学がさらに発展することを期待したい。

上記の研究結果は以下の学術雑誌に報告した。

1) Nakashima, K.; Murahashi, M.; Yuasa, H.; Ina, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Hirashima, S.; Koseki, Y.; Miura, T.

“Perfluoroalkanesulfonamide Organocatalysts for Asymmetric Conjugate Additions of Branched Aldehydes to Vinyl Sulfones”

*Molecules* **2013**, *18*, 14529-14542.

2) Nakashima, K.; Hirashima, S.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T.

“Pyrrolidine-diaminomethylenemalononitrile organocatalyst for Michael additions of carbonyl compounds to nitroalkenes under solvent-free conditions”

*Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2703-2706.

3) Nakashima, K.; Hirashima, S.; Akutsu, H.; Koseki, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T.

“Pyrrolidine–diaminomethylenemalononitrile organocatalyst for solvent-free asymmetric direct aldol reactions” *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 558-561.

4) Nakashima, K.; Kawada, M.; Hirashima, S.; Kato, M.; Koseki, Y.; Miura, T.

“Asymmetric Conjugate Addition of Ketones to Maleimides Using

Diaminomethyleneindenedione Organocatalyst” *Synlett* **2015**, *26*, 1248-1252.

5) Nakashima, K.; Kawada, M.; Hirashima, S.; Kosugi, A.; Kato, M.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Miura, T.

“Stereoselective conjugate addition of carbonyl compounds to maleimides using diaminomethyleneindenedione organocatalyst” *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 888-895.

## 謝辞

終わりに臨み、本研究に際して実施並びに本論文の作成にあたり、終始御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師東京薬科大学薬化学教室・三浦剛教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際して御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 創薬化学大講座 合成薬品製造学研究室・伊藤彰近教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学 創薬化学大講座 合成薬品製造学研究室・多田教浩講師，東京薬科大学薬化学教室・古石裕治講師，同・平島真一助教，同・吉田彰宏博士，薬学基礎実習教育センター・土橋保夫准教授に感謝いたします。

元素分析及び質量分析の測定を行って頂きました岐阜薬科大学機器センターの皆様，東京薬科大学中央分析センターの皆様感謝いたします。

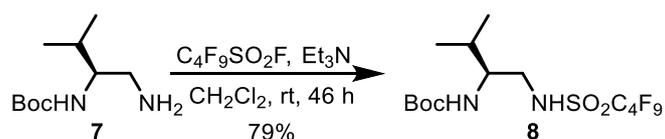
加えて、実験に際し御協力，御討論をして頂きました伊奈万里子修士，村橋美帆学士，湯浅裕貴修士，阿久津裕士学士，河田雅宏学士，加藤真奈学士，小杉綾子氏を始め研究室諸氏に感謝致します。

## 実験の部

実験に用いた試薬および溶媒は東京化成工業株式会社，和光純薬工業株式会社，Sigma-Aldrich 株式会社，関東化学株式会社からそれぞれ購入した。

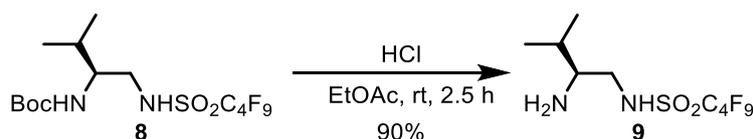
$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR は日本電子 JNM-EX-400, JNM-AL-400 spectrometer, ECA-500, あるいは Bruker Ascend400 (400 MHz) で測定した。化学シフト値は  $\text{SiMe}_4$  を内部標準とし，ppm で表示した (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad)。質量スペクトルは，日本電子 JMS-SX 102A spectrometer, MicromassLCT で測定した。元素分析には Elemental Vavio EL を用いた。旋光度は JASCO P-1010 を用いて測定した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーには関東化学 Silica Gel 60 N (40-50  $\mu\text{M}$ , 球型, 中性) を用いた。薄層クロマトグラフィー (TLC) には Merk Silicagel 60F 245 plate を用いた。エナンチオ選択性を確認するために使用した高速液体クロマトグラフィーには島津製作所 Labsolution CBM-20A 光学分割用カラムはダイセル化学工業 CHIRALPAK, CHIRALCEL を用いた。特に記載のない限り，収率は単離収率で示した。またジアステレオ選択性は  $^1\text{H}$  NMR により算出した。エナンチオ選択性は光学分割用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより算出し，文献値との比較により絶対配置を決定した。

## 第二章に関する実験

有機触媒 **9** の合成

(*S*)-*tert*-Butyl 1-amino-3-methylbutan-2-ylcarbamate (**7**<sup>18</sup>), 300 mg, 1.48 mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)溶液に, triethylamine (0.46mL, 3.06 mmol)を室温, アルゴン雰囲気下で加えた。5分間攪拌した後, perfluorobutanesulfonyl fluoride (0.87 mL, 4.45 mmol)を0 °Cで加えた。0 °Cで1時間攪拌した後, 室温で45時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ, EtOAcで三回抽出した。EtOAc層を合わせ, 飽和食塩水で洗浄し, 無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥, 濾過した後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 7 : 1) で精製し, (*S*)-*tert*-Butyl-3-methyl-1-(perfluorobutanesulfonamide)butan-2-ylcarbamate (**8**, 556 mg, 79%)を無色粉末として得た。

**8**; Mp = 74–75 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -5.4° (c = 0.62 in MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.65–1.71 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 8.1, 13.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 4.5, 13.5 Hz, 1H), 3.31–3.37 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 18.2, 19.9, 28.8, 31.0, 47.1, 57.6, 80.2, 110.2–121.0 (complex signals of -CF<sub>2</sub> and -CF<sub>3</sub>), 158.5; HRMS(ESI-TOF): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup>: 507.0976, Found: 507.0991.

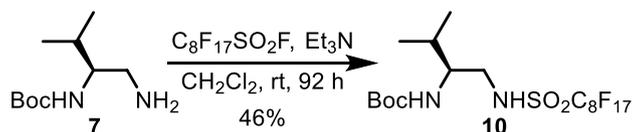


(*S*)-*tert*-Butyl 3-methyl-1-(perfluorobutanesulfonamide)butan-2-ylcarbamate (**8**, 300 mg, 0.619 mmol)のEtOAc (2.5 mL)溶液に4M塩酸酢酸エチル溶液 (2.5 mL)を0 °Cで加えた。室温にて2.5時間攪拌した後, 減圧下で溶媒を留去した。濃縮残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に添加し, EtOAcで3回抽出した。EtOAc層を合わせ, 飽和食塩水で洗浄し, 無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥, 濾過した後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 20 : 1)で精製し, (*S*)-*N*-(2-Amino-3-methylbutyl)-perfluorobutanesulfonamide (**9**, 214 mg, 90%)を無色粉末として得た。

**9**; Mp = 134–136 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.9° (c = 1.01 in MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.90–1.97 (m, 1H), 2.82–2.86 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 8.6, 13.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 3.5, 13.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125

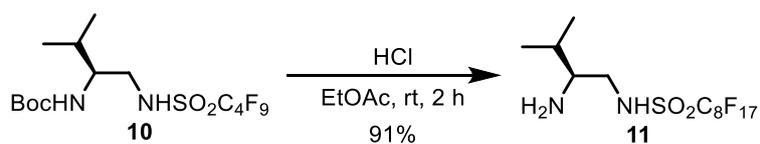
MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 18.9, 19.0, 30.1, 47.4, 60.7, 110.2–120.4 (complex signals of –CF<sub>2</sub> and –CF<sub>3</sub>); Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 28.13; H, 3.41; N, 7.29. Found: C, 28.07; H, 3.39; N, 7.26.

#### 有機触媒 **11** の合成



(*S*)-*tert*-Butyl 1-amino-3-methylbutan-2-ylcarbamate (**7**, 385 mg, 1.90 mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)溶液に, triethylamine (0.80 mL, 5.71 mmol)を室温, アルゴン雰囲気下で加えた。5 分間攪拌した後, perfluorooctanesulfonyl fluoride (1.57 mL, 5.71 mmol)を 0 °C で加えた。0 °C で 2 時間攪拌した後, 室温で 90 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ, EtOAc で三回抽出した。EtOAc 層を合わせ, 飽和食塩水で洗浄し, 無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥, 濾過した後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 6 : 1)で精製し, (*S*)-*tert*-Butyl 3-methyl-1-(perfluorooctanesulfonamide)butan-2-ylcarbamate (**10**, 602 mg, 46%)を淡黄色の油状物質として得た。

**10** ;  $[\alpha]_D^{24} = -4.2^\circ$  ( $c = 1.28$  in MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.80–1.85 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (brd,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.67 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.0, 19.2, 28.2, 30.1, 48.4, 55.7, 80.8, 108.0–113.0 (complex signals of –CF<sub>2</sub> and –CF<sub>3</sub>), 157.6; HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup>: 707.0848, Found: 707.0873.



(*S*)-*tert*-Butyl 3-methyl-1-(perfluorooctanesulfonamide)butan-2-ylcarbamate (**10**, 570 mg, 0.833 mmol)のEtOAc (3.5 mL)溶液に4M塩酸酢酸エチル溶液 (3.5 mL)を 0 °C で加えた。室温にて2時間攪拌した後, 減圧下で溶媒を留去した。濃縮残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に添加し, EtOAcで3回抽出した。EtOAc層を合わせ, 飽和食塩水で洗浄し, 無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥, 濾過した後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 20 : 1)で精製し, (*S*)-*N*-(2-Amino-3-methylbutyl)-perfluorooctanesulfonamide (**11**, 444 mg, 91%)を無色粉末として得た。

**11**; Mp = 144–145 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +6.9^\circ$  (c = 1.01 in MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.90–1.97 (m, 1H), 2.82–2.86 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J = 8.5, 13.1$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 4.0, 13.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 18.9, 19.0, 30.1, 47.5, 60.7, 109.7\text{--}121.5$  (complex signals of  $-\text{CF}_2$  and  $-\text{CF}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 26.72; H, 2.24; N, 4.79. Found: C, 26.75; H, 2.41; N, 4.86.

スルホンアミド型有機触媒 **9**を用いたビニルスルホンと分岐アルデヒドの不斉共役付加反応の一般的手法

1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**1**, 30.8 mg, 0.10 mmol) と有機触媒 (**9**, 3.8 mg, 0.010 mmol)の *m*-xylene (1.0mL)溶液に 2-phenylpropanal (**2a**, 26.8  $\mu\text{L}$ , 0.200 mmol) と trifluoroacetic acid (0.7  $\mu\text{L}$ , 0.010 mmol)を室温で添加した。室温で2時間攪拌した後、反応溶液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 3 : 1)で精製し, (*R*)-2-Methyl-2-phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4a**, 42.0 mg, 95%)を無色粉末として得た。得られたマイケル付加体 **4a-k**は文献記載のスペクトルデータとの比較によって構造を決定した。<sup>24c, 24d)</sup>

スルホンアミド型有機触媒 **11**を用いたビニルスルホンと分岐アルデヒドの不斉共役付加反応における回収再利用の一般的手法

1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**1**, 154.2 mg, 0.50 mmol) と有機触媒 (**11**, 29.2 mg, 0.050 mmol)の 1,2-dichloroethane (5.0mL)溶液に 2-phenylpropanal (**2a**, 134  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)と trifluoroacetic acid (3.5  $\mu\text{L}$ , 0.050 mmol)を室温で添加した。室温で2時間攪拌した後、反応溶液をフルオラスシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。まず、80%メタノール水溶液を通液し、減圧濃縮することでフルオラス基を持たない化合物 (crude 1, 262 mg)を得た。その後、メタノールを通液し、減圧濃縮することでフルオラス基を含む化合物 (crude 2, 11.8 mg)を回収し、次の反応に用いた。crude 1をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 3 : 1)で精製し, (*R*)-2-Methyl-2-phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4a**, 183.3 mg, 83%)を無色粉末として得た。

(*R*)-2-Methyl-2-phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4a**)<sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = -25.6^\circ$  (c = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); 95% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 21.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 25.9$  min.

(*R*)-2-(4-Bromophenyl)-2-methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4b**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{22} = -15.2^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 89% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 27.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 38.5$  min.

(*R*)-2-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4c**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = +23.5^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 91% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 25.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 32.1$  min.

(*R*)-2-Methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)-2-*p*-tolylbutanal (**4d**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = +25.4^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 21.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 29.7$  min.

(*R*)-2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4e**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{19} = +10.6^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 27.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 38.6$  min.

(*R*)-2-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4f**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = -70.8^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 83% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 18.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 25.9$  min.

(*R*)-2-(3-Bromophenyl)-2-methyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4g**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = -71.7^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 91% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 41.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 47.1$  min.

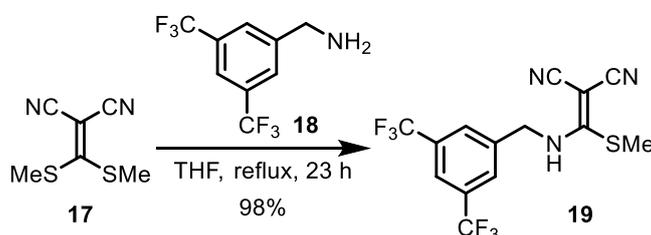
(*R*)-2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4h**) <sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{18} = +13.0^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 32.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 39.1$  min.

(*R*)-2-Methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4i**)<sup>24c)</sup>  $[\alpha]_D^{22} = -31.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 16.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.4$  min.

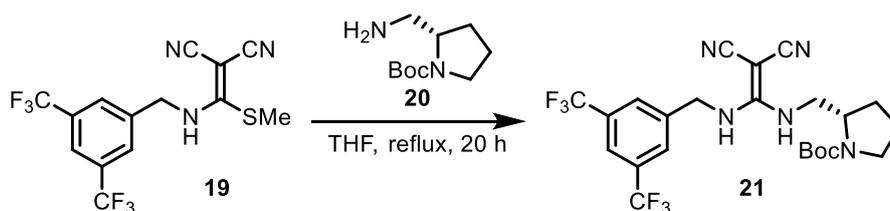
(*R*)-2-Methoxy-2-phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butanal (**4j**)<sup>24d)</sup> 68% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 5: 1), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 37.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 44.5$  min.

(*R*)-tert-Butyl 1-oxo-2-phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)butan-2-ylcarbamate (**4k**)<sup>24d)</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +10.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 64% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 19.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.2$  min.

### 第三章に関する実験 有機触媒 **22a** の合成

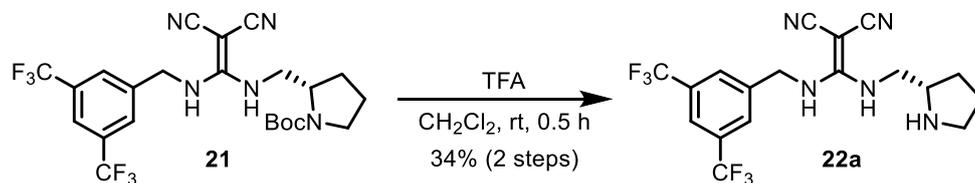


化合物 **17**<sup>38)</sup> (4.0 g, 23.5 mmol) の THF (79.8 mL) 溶液に 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (**18**) (5.9 g, 23.5 mmol) を室温で添加し、23時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣を再結晶 (溶媒;  $\text{CHCl}_3$ ) により精製し、化合物 **19** (7.5 g, 88%) を無色、針状結晶として得た。



化合物 **19** (1.5 g, 7.5 mmol) の THF (25.5 mL) 溶液に (*S*)-2-(aminomethyl)

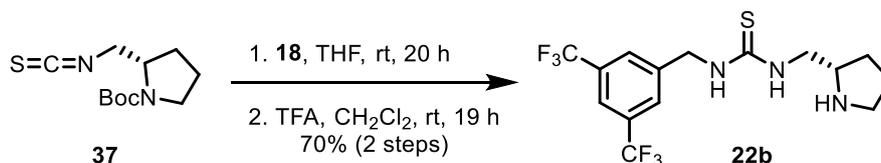
pyrrolidine-1-carboxylate (**20**<sup>39)</sup>を室温で加えて20時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、黄色粉末を得た。得られた粗生成物は、精製せずに次の反応に用いた。



得られた粗Boc保護体 **21** (3.7 g, 7.1 mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 mL)溶液に、室温でTFA (5.7 mL)を滴下した後、0.5時間攪拌した。反応終了後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、EtOAcで3回抽出した。EtOAc層を合わせ、飽和食塩水で洗浄、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、濾過した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; CHCl<sub>3</sub> : MeOH : H<sub>2</sub>O = 9 : 1 : 0.05)で精製し、有機触媒 **22a** (968 mg, 34%)を無色粉末として得た。

**22a**; Mp = 104–106 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.0 (c = 1.00, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.39–1.48 (m, 1H), 1.62–1.79 (m, 2H), 1.86–1.94 (m, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 7.1, 7.1, 14.2 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 5.1, 7.1, 11.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 7.4, 14.2 Hz, 1H), 3.28–3.38 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 27.3, 29.6, 32.7, 46.7, 47.8, 50.3, 59.8, 120.2, 122.5, 124.8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz), 129.3, 133.6 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 33.3 Hz), 142.5, 166.4; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>: C, 51.80; H, 4.11; N, 16.78. Found: C, 51.63; H, 4.15; N, 16.61.

#### 有機触媒 **22b**の合成



文献既知の方法により、(*S*)-2-(aminomethyl) pyrrolidine-1-carboxylate (**20**<sup>39)</sup>から誘導したイソチオシアネート **37**<sup>50)</sup> (395.0 mg, 1.6 mmol)のTHF (16.3 mL)溶液に3,5-bis(trifluoromethyl) benzylamine (**18**) (396.3 mg, 1.6 mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物に無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.2 mL)を加え、TFA (1.3 mL)を滴下した後、室温にて19時間攪拌した。反応終了後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、EtOAcで3回抽出した。EtOAc層を合わせ、飽和食塩水で洗浄、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、濾過した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開

溶媒 ; CHCl<sub>3</sub> : MeOH : H<sub>2</sub>O = 9 : 1 : 0.05)で精製し, 有機触媒 **22b** (438.6 mg, 70%) を無色油状物として得た。 **22b**; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 82.4 (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.78-1.83 (m, 1H), 1.96-2.17 (m, 3H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 24.7, 28.5, 46.0, 46.5, 47.9, 62.2, 121.8, 124.9 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 270 Hz), 129.2, 133.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.9 Hz), 143.9, 186.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 386.1126, Found: 386.1119.

ピロリジン-DMM型有機触媒 **22a**を用いたニトロアルケンとカルボニル化合物の不斉共役付加反応の一般的手法

$\beta$ -ニトロスチレン (**23a**, 29.8 mg, 0.2 mmol)と有機触媒 (**22a**, 8.3 mg, 0.02 mmol)のシクロヘキサノン (**24**, 105.0  $\mu$ L, 1.0 mmol)溶液に酢酸 (1.1  $\mu$ L, 0.02 mmol)を室温で加え, 24時間攪拌した。反応溶液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 5 : 1)で精製し, マイケル付加体 (**25a**, 42.5 mg, 86%)を無色粉末として得た。得られたマイケル付加体 **25a-k**は文献記載のスペクトルデータとの比較によって構造を決定した。<sup>35d, g, m)</sup>

(S)-2-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)cyclohexan-1-one (**25a**)<sup>35d)</sup> 86% yield; *syn/anti* = 88/12; 96% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 85/15), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 230 nm; t<sub>major</sub> = 20.3 min, t<sub>minor</sub> = 13.2 min.

(S)-2-((R)-2-Nitro-1-(p-tolyl)ethyl)cyclohexan-1-one (**25b**)<sup>35d)</sup> 89% yield; *syn/anti* = 90/10; 96% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 80/20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 206 nm; t<sub>major</sub> = 15.8 min, t<sub>minor</sub> = 8.9 min.

(S)-2-((R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25c**)<sup>35d)</sup> 73% yield; *syn/anti* = 88/12; 91% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80/20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 210 nm; t<sub>major</sub> = 21.7 min, t<sub>minor</sub> = 18.0 min.

(S)-2-((R)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25d**)<sup>35d)</sup> 53% yield; *syn/anti* = 88/12; 99% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 80/20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  =

206 nm;  $t_{\text{major}} = 21.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 12.1$  min.

(*S*)-2-((*R*)-1-(4-Bromophenyl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25e**)<sup>35d</sup> 74% yield; *syn/anti* = 91/9; 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 80/20), flow rate = 0.8 mL/min;  $\lambda = 206$  nm;  $t_{\text{major}} = 27.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 15.2$  min.

(*S*)-2-((*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25f**)<sup>35d</sup> 86% yield; *syn/anti* = 93/7; 91% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70/30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 16.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 11.5$  min.

(*S*)-2-((*R*)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25g**)<sup>35m</sup> 84% yield; *syn/anti* = 94/6; 90% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 75/25), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{major}} = 51.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 38.7$  min.

(*S*)-2-((*S*)-2-Nitro-1-(thiophen-2-yl)ethyl)cyclohexan-1-one (**25h**)<sup>35g</sup> 86% yield; *syn/anti* = 89/11; 93% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 90/10), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 230$  nm;  $t_{\text{major}} = 36.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 26.6$  min.

(*S*)-2-((*S*)-1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one (**25i**)<sup>35m</sup> 87% yield; *syn/anti* = 89/11; 89% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 85/15), flow rate = 0.8 mL/min;  $\lambda = 230$  nm;  $t_{\text{major}} = 22.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.5$  min.

(*R*)-5-Nitro-4-phenylpentan-2-one (**25j**)<sup>35d</sup> 73% yield; 33% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70/30), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 16.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 12.2$  min.

(*R*)-2,2-Dimethyl-4-nitro-3-phenylbutanal (**25k**)<sup>35t</sup> 6% yield; 62% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 92/8), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 230$  nm;  $t_{\text{major}} = 20.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 33.1$  min.

#### 第四章に関する実験

##### ピロリジン-DMM型有機触媒 **22a**を用いた芳香族アルデヒドとカルボニル化合物の不斉共役付加反応の一般的手法

*p*-ニトロベンズアルデヒド (**26a**, 30.2 mg, 0.2 mmol)と有機触媒 (**22a**, 8.3 mg, 0.02 mmol)のシクロヘキサノン (**24**, 209.0  $\mu$ L, 2.0 mmol)溶液に2,4-ジニトロ安息香酸 (4.2 mg, 0.02 mmol)を0 °Cで加え, 48時間攪拌した。反応溶液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し, アルドール付加体 (**27a**, 44.9 mg, 90%)を無色粉末として得た。得られたアルドール付加体 **27a-o**は文献記載のスペクトルデータとの比較によって構造を決定した。<sup>19, 42)</sup>

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27a**)<sup>19a)</sup> 90%; *anti/syn*= 92:8; 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{\text{major}}$  = 16.3 min,  $t_{\text{minor}}$  = 20.4 min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27b**)<sup>19a)</sup> 71%; *anti/syn*= 87:13; 96% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{\text{major}}$  = 12.8 min,  $t_{\text{minor}}$  = 14.4 min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27c**)<sup>19a)</sup> 95%; *anti/syn*= 93:7; 95% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{\text{major}}$  = 14.4 min,  $t_{\text{minor}}$  = 18.2 min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(2-chlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27d**)<sup>19a)</sup> 85%; *anti/syn*= 93:7; 94% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 220 nm;  $t_{\text{major}}$  = 8.2 min,  $t_{\text{minor}}$  = 10.2 min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(3-chlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27e**)<sup>19a)</sup> 94%; *anti/syn*= 96:4; 89% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  =

220 nm;  $t_{\text{major}} = 24.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 26.7$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(4-chlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27f**) <sup>19a)</sup> 75%;  
*anti/syn* = 94:6; 98% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with  
CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda =$   
220 nm;  $t_{\text{major}} = 10.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 15.3$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(4-bromophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27g**) <sup>19a)</sup> 83%;  
*anti/syn* = 95:5; 93% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with  
CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda =$   
220 nm;  $t_{\text{major}} = 11.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.0$  min.

4-[Hydroxy(2-oxocyclohexyl)methyl]benzotrile (**27h**) <sup>19a)</sup> 91%; *anti/syn* = 95:5; 93%  
ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column  
(hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda = 234$  nm;  $t_{\text{major}} = 11.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 13.2$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(4-trifluoromethylphenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27i**) <sup>19a)</sup>  
89%; *anti/syn* = 94:6; 96% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with  
CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda =$   
216 nm;  $t_{\text{major}} = 10.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 12.3$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27j**) <sup>19a)</sup> 68%;  
*anti/syn* = 93:7; 92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with  
CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda =$   
220 nm;  $t_{\text{major}} = 18.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 23.6$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-(Hydroxyphenylmethyl)cyclohexan-1-one (**27k**) <sup>19a)</sup> 43%; *anti/syn* = 94:6;  
92% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H  
column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 10.7$   
min,  $t_{\text{minor}} = 15.4$  min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(2,6-dichlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27l**) <sup>19a)</sup> 100%;  
*anti/syn* = >99:1; 99% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with  
CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda =$   
210 nm;  $t_{\text{major}} = 10.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 9.4$  min.

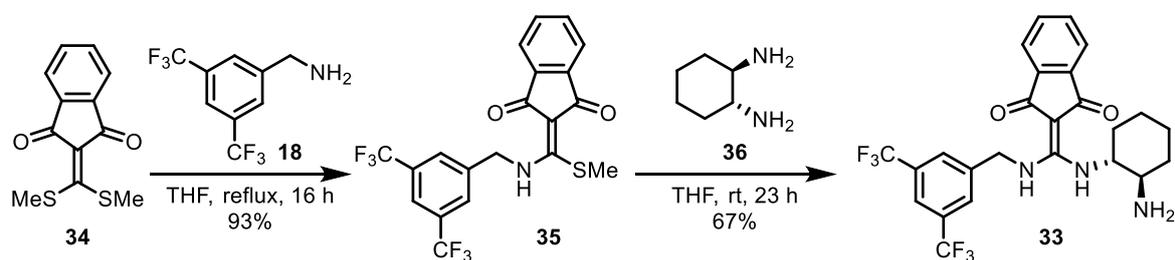
(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**27m**)<sup>19a)</sup> 87%; *anti/syn*= >99:1; 99% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 88:12), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 210 nm;  $t_{\text{major}}$  = 13.6 min,  $t_{\text{minor}}$  = 16.8 min.

(2*S*,1'*R*)-2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclopentan-1-one (**27n**)<sup>19a)</sup> 78%; *anti/syn*= 26:76; 79% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 265 nm;  $t_{\text{major}}$  = 51.3 min,  $t_{\text{minor}}$  = 48.4 min.

(4*R*)-4-Hydroxy-p-nitrophenylbutan-2-one (**27o**)<sup>19a)</sup> 40%; 75% ee; enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 265 nm;  $t_{\text{major}}$  = 31.5 min,  $t_{\text{minor}}$  = 36.4 min.

## 第五章に関する実験

### DMI型有機触媒 **33**の合成



化合物 **34**<sup>49)</sup> (1.6 g, 6.5 mmol) の THF (22 mL) 溶液に 3,5-bis(trifluoromethyl) benzylamine (**18**, 1.6 g, 6.5 mmol) を室温で添加し, 16 時間加熱還流した。反応終了後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣を結晶化 (溶媒; CHCl<sub>3</sub>-hexane) し, 化合物 **35** (2.7 g, 93%) を黄色, 針状結晶として得た。

**35**; mp 183-184 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.12 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.6, 139.3, 133.3, 132.5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 33.7 Hz), 127.5, 123.0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 122.1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 121.6, 104.8, 47.9, 19.1; HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 446.0644, found: 446.0647.

化合物 **35** (2.0 g, 4.5 mmol) の THF (15 mL) 溶液に (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine (**36**, 512.7 mg, 4.5 mmol) を室温に加え, 23 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し, 得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; CHCl<sub>3</sub>: MeOH = 50:1) で精製した後, 再結晶 (溶媒; CHCl<sub>3</sub>-hexane) し, 有機触媒 **33** (1.4 g, 67%) を黄色粉末として得た。

**33**; mp 179-180 °C; [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = -10.9 °(c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.61 (brs, 1H), 9.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 6.0, 16.3 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 6.5, 16.3 Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.89-0.87 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.4, 161.5, 140.3, 138.6, 132.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 33.7 Hz), 132.3, 127.1, 123.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 121.9, 120.5, 93.7, 61.3, 55.7, 47.7, 34.1, 33.2, 24.8, 24.2; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.71; H, 4.53; N, 8.22. Found: C, 58.62; H, 4.52; N, 8.22

### DMI型有機触媒 **33**を用いたマレイミドとカルボニル化合物の不斉共役付加反応の一般的手法

*N*-phenylmaleimide (**28a**) の *p*-xylene (0.4 mL) 溶液に DMI 型有機触媒 **33** (20.5 mg, 0.02 mmol), 安息香酸 (2.5 mg, 0.02 mmol), acetone (**29**, 73.4 μL, 1.0 mmol) を室

温で加えた。反応溶液を40°Cで48時間攪拌した。反応溶液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；hexane：EtOAc = 3：2 - 1：1）で精製し、共役付加体**30a**（37.3 mg, 81%）を白色粉末として得た。得られた共役付加体**30a-u**は文献記載のスペクトルデータとの比較によって構造を決定した。

(*S*)-3-(2-Oxopropyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30a**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +10.0^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 0.5 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 57.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 72.3$  min.

(*S*)-1-Benzyl-3-(2-oxopropyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30b**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -2.0^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 18.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 28.5$  min.

(*S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(2-oxopropyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30c**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +5.5^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 26.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 45.3$  min.

(*S*)-1-(3-Chlorophenyl)-3-(2-oxopropyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30d**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +9.2^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK AD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 18.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 17.4$  min.

(*S*)-3-(2-Oxopropyl)-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30e**)<sup>47a)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.3^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 15.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 20.7$  min.

(*S*)-3-(2-Oxopropyl)-1-*p*-tolylpyrrolidine-2,5-dione (**30f**)<sup>46a47a)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.7^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 23.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 31.8$  min.

(*S*)-3-(2-Oxopropyl)-1-*m*-tolylpyrrolidine-2,5-dione (**30g**)<sup>47a)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +13.1^{\circ}$  (c 1.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK AD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 20.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.8$  min.

(*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-oxopropyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30h**)<sup>47a)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.9^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 38.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 68.4$  min.

3-(2-Oxocyclohexyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30i**)<sup>47b, 47c)</sup> An inseparable mixture was obtained and data of the *anti* diastereomer was provided. *syn/anti* = 51/49, (>99% ee for *anti* diastereomer); Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*-PrOH = 70:30 at 0.5 mL/min);  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major (anti)}} = 28.3$  min,  $t_{\text{minor (anti)}} = \text{n.d.}$   $t_{\text{major (syn)}} = 34.4$  min,  $t_{\text{minor (syn)}} = \text{n.d.}$

3-(8-Oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30j**)<sup>47b)</sup> **30j** was obtained as an inseparable mixture. The ratio of diastereomers is determined 55:45 by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 60:40), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda = 254$  nm; major diastereomer:  $t_{\text{major}} = 76.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 144.0$  min. minor diastereomer:  $t_{\text{major}} = 86.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 119.4$  min. (96% ee for major diastereomer, 99% ee for minor diastereomer).

(*R*)-3-[(*S*)-2-Oxocyclopentyl]-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30k**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97.9^{\circ}$  (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 87% ee for major diastereomer (*anti*-isomer);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.9^{\circ}$  (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 62% ee for minor diastereomer (*syn*-isomer); The ratio of diastereomers was determined 73:27 (*anti:syn*) by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK IB column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda = 210$  nm; major diastereomer (*anti*-isomer):  $t_{\text{major}} = 51.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 48.7$  min. minor diastereomer (*syn*-isomer):  $t_{\text{major}} = 66.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 58.8$  min.

3-(3-Oxopentan-2-yl)-1-(*m*-tolyl)pyrrolidine-2,5-dione (**30l**)<sup>47a)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -27.0^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 96% ee for major diastereomer;  $[\alpha]_D^{20} = +32.5^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 88% ee for minor diastereomer; The ratio of diastereomers was determined 51:49 by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AS-H column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 0.6 mL/min;  $\lambda = 240$  nm; major diastereomer:  $t_{\text{major}} = 21.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 24.3$  min. minor diastereomer:  $t_{\text{major}} = 19.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 18.3$  min.

3-(4-Oxoheptan-3-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30m**)<sup>47a)</sup> **30m** was obtained as an inseparable mixture. The ratio of diastereomers is determined 53:47 by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 75:25), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda = 240$  nm; major diastereomer:  $t_{\text{major}} = 25.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.3$  min. minor diastereomer:  $t_{\text{major}} = 25.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.3$  min

3-(2,4-Dioxopentan-3-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30n**)<sup>46o)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -46.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). 47% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{major}} = 66.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 52.7$  min.

3-(1-Methoxy-2-oxopropyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**30o**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -0.1^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 29% ee for *anti*-isomer;  $[\alpha]_D^{20} = +59.1^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 73% ee for *syn*-isomer; The ratio of diastereomers was determined *syn:anti* = 43:57 by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK IC column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda = 220$  nm; major diastereomer (*anti*-isomer):  $t_{\text{major}} = 46.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 29.0$  min. minor diastereomer (*syn*-isomer):  $t_{\text{major}} = 53.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.9$  min.

(*R*)-2-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal (**30p**)<sup>47c)</sup>  $[\alpha]_D^{27} = +1.8^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 94% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 75:25), flow rate = 0.9 mL/min;  $\lambda = 220$  nm;  $t_{\text{major}} = 22.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 17.9$  min.

(*R*)-2-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-ethylbutanal (**30q**)<sup>45c)</sup>  $[\alpha]_D^{19} = +2.9^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); 76% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with

CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 240 nm;  $t_{\text{major}} = 31.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 18.5$  min.

(*R*)-1-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde (**30r**)<sup>45b)</sup>  
[ $\alpha$ ]<sup>19</sup><sub>D</sub> = -12.7 ° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). 87% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 75:25), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 210 nm;  $t_{\text{major}} = 50.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 35.9$  min.

(*R*)-1-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)cyclohexane-1-carbaldehyde (**30s**)<sup>45b,c)</sup>  
[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +1.8 ° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). 93% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OD-H column (hexane/2-propanol = 75:25), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 210 nm;  $t_{\text{major}} = 46.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 36.4$  min.

(*R*)-2-[(*R*)-2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl]propanal (**30t**)<sup>45b)</sup> **30t** was obtained as an inseparable diastereo mixture. The ratio of diastereomers is determined 57:43 by the integral of their signals. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min;  $\lambda$  = 210 nm; major diastereomer:  $t_{\text{major}} = 46.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.9$  min. minor diastereomer:  $t_{\text{major}} = 61.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 36.2$  min. (95% ee for major diastereomer, 92% ee for minor diastereomer).

Dimethyl 2-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)propanedioate (**30u**)<sup>46o)</sup> [ $\alpha$ ]<sup>19</sup><sub>D</sub> = +0.1 ° (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>). 3% ee; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 92:8), flow rate = 1.0 mL/min;  $\lambda$  = 230 nm;  $t_{\text{major}} = 102.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 53.9$  min.

## 引用文献

1. Diego J. Ramón, Miguel Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208.
2. Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
3. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
4. Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2034.
5. P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry. Theory and Practice*, Oxford, **1998** (邦訳：渡辺正，北島 昌夫，グリーンケミストリー，丸善，**1999**.)
6. 丸岡啓二 編 “進化を続ける有機触媒 有機合成を革新する第三の触媒” 化学同人
7. a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; b) Hajos, Z. G, Parrish, D. R, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
8. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
9. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (6), 4243-4244.
10. Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (33), 6138-6171.
11. a) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283; d) K. N. Rankin, J. W. Gault, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155-5159; e) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479; f) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569.
12. M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, P. L. Meo, S. Riea, and R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698.
13. F. Rodríguez-Llansola, J. F. Miravent, and B. Escuder, *Chem. Commun.* **2009**, 7303-7305.
14. 北爪 智哉，淵上 寿雄，沢田 英夫，伊藤 敏幸 “イオン液体—常識を覆す不思議な塩—”，コロナ社
15. a) 大寺純蔵 監修 “フルオラスケミストリーの基礎と応用”，シーエムシー出版; b) J. A. Gladyst, D. P. Curran, I. T. Horváth, Eds. “Handbook of Fluorous Chemistry”, Wiley-VCH **2004**.
16. I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72-75.
17. a) Miura, T.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.*

- 2009**, *50*, 2632-2635; b) Miura, T.; Ina, M.; Imai, K.; Nakashima, K.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1028-1034; c) Miura, T.; Imai, K.; Kasuga, H.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6340-6346; d) Miura, T.; Ina, M.; Imai, K.; Nakashima, K.; Masuda, A.; Imai, N.; Tada, N.; Itoh, A. *Synlett* **2011**, 410-414.
18. a) Miura, T.; Yuasa, H.; Murahashi, M.; Ina, M.; Nakashima, K.; Tada, N.; Itoh, A. *Synlett* **2012**, 2385-2388; b) Kamito, Y.; Masuda, A.; Yuasa, H.; Tada, N.; Itoh, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1151-1153; c) Kamito, Y.; Masuda, A.; Yuasa, H.; Tada, N.; Itoh, A.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 974-979.
19. a) Miura, T.; Imai, K.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1620-1623; b) Miura, T.; Imai, K.; Kasuga, H.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2209-2213.
20. a) Miura, T.; Nakashima, K.; Tada, N.; Itoh, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1875-1877; b) Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158-4160.
21. a) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066; b) Corey, E.J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401; c) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597; d) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688-1690; e) Douglas, C.J.; Overman, L.E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363-5367; f) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473-1482; g) Trost, B.M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, *2006*, 369-396; h) Cozzi, P.G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5969-5994; i) Marek, I.; Sklute, G. *Chem. Commun.* **2007**, *2007*, 1683-1691; j) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888; k) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun. (Camb)* **2010**, *46*, 7295-7306; l) Shimizu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5998-6000; m) Das, J.P.; Marek, I. *Chem. Commun. (Camb)* **2011**, *47*, 4593-4623.
22. a) Mossé, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361-4364; b) Liu, T.-Y.; Long, J.; Li, B.-J.; Jiang, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097-2099; c) Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803-4806; d) Zhu, Q.; Cheng, L.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2008**, *2008*, 6315-6317; e) Quintard, A.; Bournaud, C.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7504-7507; f) Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721-1724; g) Landa, A.; Maestro, M.; Masdeu, C.; Puente, A.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562-1565; h) Quintard,

- A.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11109-11113; i) Xiao, J.; Liu, Y.-L.; Loh, T.-P. *Synlett* **2010**, 2029-2032; j) Quintard, A.; Alexakis, A. *Chem. Commun. (Camb)* **2010**, *46*, 4085-4087; k) Alba, A.-N.R.; Conpanyó, X.; Valero, G.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354-5361; l) Chua, P.J.; Tan, B.; Yang, L.; Zeng, X.; Zhu, D.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7611-7613; m) Zhu, Q.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7753-7756; n) Quintard, A.; Alexakis, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1407-1418; o) Quintard, A.; Alexakis, A. *Chem. Commun. (Camb)* **2011**, *47*, 7212-7214; p) Xiao, J.; Lu, Y.-P.; Liu, Y.-L.; Wong, P.-S.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 876-879; q) Kang, J.Y.; Carter, R.G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3178-3181; r) Dou, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5217-5221.
23. Kanada, Y.; Yuasa, H.; Nakashima, K.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4896-4899.
24. a) Mossé, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204-3220; b) Quintard, A.; Belot, S.; Marchal, E.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 927-936; c) Zhu, Q.; Lu, Y. *Chem. Commun. (Camb)* **2010**, *46*, 2235-2237; d) Moteki, S.A.; Xu, S.; Arimitsu, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17074-17076.
25. a) Etter, M. C.; Panunto, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897; b) Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426; c) Curran, D. P.; Kuo, L.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3262; d) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080; e) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.
26. For reviews on ureas and thioureas see: (a) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126; b) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; (d) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.
27. a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12672-12673; b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 119-125.
28. For reviews, see: a) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795; b) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510; c) Connon, S. J. *Synlett* **2009**, 354-376; d) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593-601; (e) Aleman, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899; f) Bhadury, P. S.; Li, H. *Synlett* **2012**, *23*, 1108-1131; g) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051-7071; h)

- Tsakos, M.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10199-10222.
29. Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451-1453.
30. Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901-2904.
31. J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.
32. Aleman, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899.
33. a) Hirashima, S.; Sakai, T.; Nakashima, K.; Watanabe, N.; Koseki, Y.; Mukai, K.; Kanada, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4334-4337; b) Hirashima, S.; Nakashima, K.; Fujino, Y.; Arai, R.; Sakai, T.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4619-4622.
34. For reviews, see: a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061; b) Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196; c) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894; d) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688-1690; e) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.
35. For examples of asymmetric Michael additions of carbonyl compounds to nitroalkenes, see: a) Xu, Y.; Cordova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 460-462; b) Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966-4967; c) Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624-9625; d) Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901-2904; e) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077-3079; f) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135-6138; g) Cao, Y.-J.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2006**, 3795-3800; h) Cao, Y.-J.; Lai, Y.-Y.; Wang, W.; Li, Y.-J.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21-24; i) Chi, Y.; Guo, L.; Kopf, N. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5608-5609; j) Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539-7542; k) Wiesner, M.; Revell, J. D.; Tonazzi, S.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610-5611; l) Lu, A.; Gao, P.; Wu, Y.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3141-3147; m) Tan, B.; Zeng, X.; Lu, Y.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1927-1930; n) Laars, M.; Ausmees, K.; Uudsemaa, M.; Tamm, T.; Kanger, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3772-3775; o) Wiesner, M.; Upert, G.; Angelici, G.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6-7; p) Zheng, Z.; Perkins, B. L.; Ni, B. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2010**, *132*, 50-51; q) Luo, C.; Du, D.-M. *Synthesis* **2011**, 1968-1973; r) Gauchot, V.; Gravel, J.; Schmitzer, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6280-6284; s) Singh, K. N.; Singh, P.; Kaur, A.; Singh, P.; Sharma, S. K.; Khullar, S.; Mandal, S. K. *Synthesis* **2013**, *45*, 1406-1413; t) Zhao, H.-W.; Li, H.-L.; Yue, Y.-Y.; Sheng, Z.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1740-1748.
36. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
37. Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077-3079.
38. Tominaga, Y.; Kohra, S.; Honkawa, H.; Hosomi, A. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1409-1429.
39. a) Wang, L.; Cai, C.; Curran, D. P.; Zhang, W. *Synlett* **2010**, 433-436; b) Fremaux, J.; Fischer, L.; Arbogast, T.; Kauffmann, B.; Guichard, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11382-11385; c) Vazquez, N.; Gomez-Vallejo, V.; Calvo, J.; Padro, D.; Llop, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 615-618.
40. For reviews, see: a) Tanaka, K. *Solvent-Free Organic Synthesis*; Wiley-VCH:Weinheim, **2003**; b) Walsh, P. J.; Li, C.; de Parrodi, C. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2503-2545; c) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396-5409.
41. a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, I.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247-4252. b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178. c) Trost, B. M.; Hisanaka, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003-12004.
42. For selected reviews, see: a) Dalako, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; b) *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vols. 1, 2; c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; d) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; f) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33-57; g) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1463; h) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145-6158; i) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703; j) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1945-1979; k) Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Synthesis* **2011**, 1815-1830; l) Heravi, M. M.; Asadi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1431-1465; m) Bisai, V.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541-4580; n) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346-14396; o) Mlynarski, J.; Bas', S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577-587.

43. a) Fredenhagen, A.; Tamura, S. Y.; Kenny, P. T. M.; Komura, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K.; Nishiyama, K. Sugiura, M.; Kita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409-4411; b) Malochet-Grivois, C.; Roussakis, C.; Robillard, N.; Biard, J. F.; Riou, D.; Debitus, C.; Verbist, J. F. *Anticancer Drug Des.* **1992**, *7*, 493-502; c) Ando, Y.; Fuse, E.; Figg, W. D. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1964-1973; d) Freiberg, C.; Brunner, N. A.; Schiffer, G.; Lampe, T.; Pohlmann, J.; Brands, M.; Raabe, M.; Haebich, D.; Ziegelbauer, K. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066-26073; e) Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577-5583; f) Uddin, J.; Ueda, K.; Siwu, E. R. O.; Kita, M.; Uemura, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6954-6961; g) Aboul-Enein, M. N.; El-Azzouny, A. A.; Saleh, O. A.; Maklad, Y. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 671-700.
44. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966-4970.
45. a) Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734-735; b) Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979-7982; c) Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767-4774; d) Bai, J.-F.; Peng, L.; Wang, L.-L.; Wang, L.-X.; Xu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928-8932; e) Miura, T.; Masuda, A.; Ina, M.; Nakashima, K.; Nishida, S.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605-1609; f) Ma, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Li, P.-L.; Ren, H.; Zhu, Y.; Tao, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1740-1748; g) Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158-4160; h) Ma, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Zhang, W.-J.; Tao, Y.; Zhu, Y.; Tao, J.-C.; Tang, M.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6747-6754; i) Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1625-1627; j) Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088-4098; k) Yang, W.; Jiang, K.-Z.; Lu, X.; Yang, H.-M.; Li, L.; Lu, Y.; Xu, L.-W. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1182-1190; l) Durmaz, M.; Sirit, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1443-1448; m) Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1531-1535; n) Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2406-2409; o) Qiao, Y.; Headley, A. D. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2690-2694; p) Orlandi, S.; Pozzi, G.; Ghisetti, M.; Benaglia, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 4140-4147; q) Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5085-5092; r) Song, Z.-T.; Zhang, T.; Du, H.-L.; Ma, Z.-W.; Zhang, C.-H.; Tao, J.-C. *Chirality*

- 2014**, *26*, 121-127; s) Flores-Ferrándiz, J.; Chinchilla, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1091-1094.
46. a) Shen, J.; Nguyen, T. T.; Goh, Y.-P.; Ye, W.; Fu, X.; Xu, J.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692-13693; b) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1882-1886; c) Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454-2458; d) Lu, J.; Zhou, W. J.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1796-1800; e) Jiang, Z.; Ye, W.; Yang, Y.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2345-2351. f) Jiang, Z.; Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Lee, R.; Yang, Y.; Huang, K.-W.; Wong, M. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3627-3631; g) Zea, A.; Valero, G.; Alba, A.-N. R.; Moyano, A.; Rios, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1102-1106; h) Liao, Y.-H.; Liu, X.-L.; Wu, Z.-J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2896-2899; i) Alba, A.-N. R.; Valero, G.; Calbet, T.; Font-Bard, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9884-9889; j) Wang, J.-J.; Dong, X.-J.; Wei, W.-T.; Yan, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 690-696; k) Liao, Y.-H.; Liu, X.-L.; Wu, Z.-J.; Du, X.-L.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1720-1728; l) Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6106-6109; m) Shirakawa, S.; Terao, S. J.; He, R.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10557-10559; n) Ma, Z.-W.; Wu, Y.; Sun, B.; Du, H.-L.; Shi, W.-M.; Tao, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 7-13; o) Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1434-1440; p) Zhao, M.-X.; Ji, F.-H.; Wei, D.-K.; Shi, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10763-10771.
47. a) Yu, F.; Sun, X.; Jin, Z.; Wen, S.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4589-4591; b) Wang, J.; Zhang, M.-M.; Zhang, S.; Xu, Z.-A.; Li, H.; Yu, X.-H.; Wang, W. *Synlett* **2011**, 473-476; c) Muramulla, S.; Ma, J.-A.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1260-1264.
48. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
49. Verma, R. K.; Ila, H.; Singh, M. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7389-7398.
50. Chen, J.-R.; Cao, Y.-J.; Zou, Y.-Q.; Tan, F.; Fu, L.; Zhu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275-1279.